

5

10

15

Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels

- 20 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels, das zur Behandlung von chronischen Entzündungen geeignet ist.

Hintergrund der Erfindung

Chronische Entzündungen stellen einen zunehmend großen medizinischen Problemkreis mit hohem sozio-ökonomischen Impact dar. Hierzu zählen insbesondere folgende Erkrankungsgruppen:

- 5 - Autoimmunerkrankungen und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Manifestationen an u.a. Haut, Lunge, Niere, Gefäßsystem, Nervensystem, Bindegewebe, Bewegungsapparat, endokrinem System)
- Allergische Soforttypreaktionen und Asthma
- Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- 10 - Arteriosklerose
- Psoriasis und Kontaktekzem
- Chronische Abstoßungsreaktionen nach Organ-, Knochenmarkstransplantation

Viele dieser Erkrankungen zeigen in den letzten Dekaden eine ansteigende Prävalenz nicht nur in den Industrienationen, sondern zum Teil weltweit. So leiden in Europa, Nordamerika, Japan und Australien mittlerweile über 20% der Bevölkerung an allergischen Erkrankungen und Asthma. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen sind zurzeit die fünft-häufigste Todesursache weltweit und werden nach Berechnungen der WHO im Jahre 2020 die dritt-häufigste Todesursache darstellen. Arteriosklerose mit den Folgeerkrankungen Herzinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterielle Verschlusskrankheit nehmen in der Morbiditäts- und Mortalitätsstatistik weltweit eine führende Position ein. Psoriasis und Kontaktekzem sind zusammen mit der Neurodermitis die häufigsten chronischen Entzündungserkrankungen an der Haut überhaupt.

25 Aufgrund von bis heute nur unzureichend verstandenen Wechselwirkungen zwischen Umweltfaktoren und einer genetischen Disposition kommt es zu nachhaltigen Fehlregulationen des Immunsystems. Hierbei lassen sich für diese unterschiedlichen Erkrankungen folgende gemeinsame Prinzipien feststellen:

- (A) Es kommt zur Entwicklung einer überschießenden Immunantwort gegen
30 normalerweise für den Menschen harmlose Antigene. Diese Antigene können Bestandteile der Umwelt sein (z. B. Allergene, wie Pollen, Tierhaare, Nahrungsmittel, Milben, chemische Substanzen wie Konservierungsstoffe, Farbstoffe, Reinigungsmittel). In diesen Fällen entwickelt sich bei den Pati-

enten eine allergische Reaktion. Im Falle von z.B. Aktiv- und Passiv- Zigarettenrauchern kommt es zu chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD). Andererseits kann das Immunsystem aber auch gegen Komponenten des eigenen Organismus reagieren, diese als fremd erkennen und eine Entzündungsreaktion dagegen in Gang setzen. In diesen Fällen entwickelt sich eine Autoimmunerkrankung. In jedem Falle werden harmlose, nicht-toxische Antigene fälschlicherweise als fremd bzw. gefährlich erkannt und eine unangemessene Entzündungsreaktion in Gang gesetzt.

(B) Die Erkrankungen verlaufen in Phasen zu denen die Initiation, Progression, also Fortschreiten der Entzündungsreaktion, und die damit assoziierte Destruktion und der Umbau mit Verlust von Organ-Funktionalität (sogenanntes Remodeling) zählen.

(C) Die Erkrankungen zeigen Patienten-spezifische sub-phänotypische Ausprägungsmerkmale.

(D) An der Initiation, Aufrechterhaltung und den Destruktions- und Umbauprozessen sind Komponenten der angeborenen und erworbenen Immunität nachhaltig beteiligt. Unter dem Einfluss der angeborenen Immunität (wichtige Komponenten: Antigen-präsentierende-Zellen mit ihren diversen Populationen und das Komplementsystem) kommt es zu Aktivierung und Differenzierung der Zellen des adaptiven Immunsystems (wichtige Komponenten: T- und B-Lymphozyten). Die T-Zellen übernehmen zentrale Funktionen im weiteren Verlauf indem sie in hoch-spezialisierte Effektoren differenzieren. Hierbei aktivieren und erwerben sie bestimmte Effektormechanismen, zu denen insbesondere folgende Funktionen zählen: Antikörperproduktion, Kontrolle der Funktionalität von Effektorzellen des Immunsystems (wie z. B. neutrophile-, basophile-, eosinophile Granulozyten), Rückkopplung auf Funktionen des angeborenen Immunsystems, Beeinflussung der Funktionalität von nicht-hämatopoetischen Zellen wie z. B. Epithel, Endothel, Bindegewebe, Knochen und Knorpel und vor allem neuronale Zellen. Hier kommt es zu einer besonderen Wechselwirkung zwischen Immun- und Nervensystem, aus dem sich das Konzept der Neuro-immunologischen Interaktion bei chronischen Entzündungen entwickelt hat.

Aufgrund der Komplexität und Vielschichtigkeit der Krankheitsbilder, die mit chronischen Entzündungen einhergehen, müssen an ein optimales Arzneimittel zur Behandlung der Krankheiten folgende Anforderungen gestellt werden:

- 5 (1) Erkrankungen manifestieren sich in Patienten-spezifischen (Sub)-Phänotypen. Arzneimittel müssen daher eine hohe Patienten- bzw. Fallspezifität aufweisen.
 - (2) Erkrankungen verlaufen in Stadien und Phasen. Arzneimittel müssen daher eine Stadien- bzw. Phasenspezifität besitzen.
 - (3) Die Erkrankungen werden von unterschiedlich spezialisierten Zellen reguliert.
10 Die Arzneimittel müssen daher eine Zell-spezifische Intervention bewirken.
 - (4) Die Erkrankungen manifestieren sich an unterschiedlichen Organen und Kompartimenten. Die Arzneimittel müssen daher eine Kompartiment- bzw. Organ-Spezifität besitzen.
 - (5) Arzneimittel müssen für eine Langzeittherapie geeignet sein. So müssen
15 Reaktionen des Immunsystems gegen die Arzneimittel verhindert werden.
 - (6) Das Nebenwirkungsprofil der Arzneimittel muss in medizinischer und ethischer Relation zu Schweregrad, Prognose und Verlauf der Erkrankungen in einem akzeptablen Verhältnis stehen.
- 20 Keine der heute verfügbaren, etablierten Therapien gegen chronische Entzündungen erfüllt diese Kriterien optimal. Bekannt sind aus der DE 695 11 245 T2 die Behandlung mit Immunglobulin A und aus der DE 695 18 667 T2 die Hemmung der Phospholipase A₂ (PLA₂) und /oder Coenzym-A-unabhängigen Transacylase (CoA-IT). Im Mittelpunkt der heute etablierten Therapiekonzepte stehen für diese
- 25 Erkrankung die unspezifische anti-inflammatorische Therapie, sowie die Immunsuppression. So sind viele der eingesetzten unspezifischen anti-inflammatorisch wirkenden Substanzen wie Ibuprofen, Acetylsalicylsäure und Paracetamol entweder nicht wirksam genug oder mit einer hohen Rate unerwünschter Nebenwirkungen behaftet. Steroide haben dagegen zwar eine höhere Wirkungspotenz, sind
- 30 aber ihrerseits mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Hypertonus, Diabetes und Osteoporose behaftet. Immunsuppressive Medikamente der neueren Generation wie z. B. Cyclosporin und Tacrolimus zeigen Hepato- und Nephrotoxizität.

Diese Situation hat zur Suche und klinischen Erprobung einer Vielzahl von neueren Molekülen geführt, die spezifischer in die immunologischen und zellbiologischen Fehlregulationen eingreifen sollen. Hierzu zählen Zytokine, Zytokin-Rezeptoren und Anti-Zytokine. Probleme, die mit diesen neueren therapeutischen

5 Einsätzen verbunden sind, schließen mangelnde Zell- und Organ-Spezifität, Entwicklung von unerwünschten Immunreaktionen gegen diese Moleküle, sowie eine mangelnde Wirksamkeit bei verschiedenen Phänotypen ein.

Es wird in neuerer Zeit versucht, eine neue Klasse katalytischer Moleküle, die sogenannten "DNAzyme" (Santoro, 1997) als therapeutische Agenzien zur Inaktivierung von Genen einzusetzen, deren Expression Krankheiten verursacht. DNAzyme sind Einzelstrang-Moleküle, die prinzipiell an komplementäre Bereiche der RNA binden können und diese durch Spaltung inaktivieren. Der spezifische Einsatz von DNAzymen als therapeutische Agenzien setzt allerdings voraus, dass die

10 krankheitsverursachenden Gene und deren mRNA genauestens bekannt sind. Dies ist bislang nur bei wenigen Erkrankungen der Fall.

Das in der WO 01/11023A1 beschriebene DNAzym bindet RelA (p65) mRNA und ist damit gegen den Transkriptionsfaktor NF- κ B gerichtet, in der WO 00/42173 ist

20 ein EGR-1 mRNA bindendes DNAzym offenbart. Die WO99/50452 offenbart ein 10-23 DNAzym, das in einem diagnostischen Verfahren zum Auffinden von Nukleinsäure-Mutationen verwendet werden kann.

Keine der derzeit bekannten Antisense-Moleküle und DNAzyme können zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von chronischen Entzündungen in

25 Patienten verwendet werden.

Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Zell- und/oder Gewebe- und/oder

30 Krankheitsphasen-spezifische Arzneimittel bereitzustellen, die zur funktionellen Inaktivierung von Ribonukleinsäure-Molekülen von Transkriptionsfaktoren und Faktoren der Signaltransduktionswege, deren Expression an der Entstehung von chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt ist,

führen und die zur Behandlung von chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen geeignet sind, wobei die geschilderten Nachteile im Stand der Technik beseitigt werden.

5 Darüber hinaus ist es Aufgabe der Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischer Arzneimittel bereitzustellen, das Ribonukleinsäure-Moleküle von Transkriptionsfaktoren und von Faktoren der Signaltransduktionswege, deren Expression an der Entstehung von chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt ist, identifiziert und sie in Zielzellen funktionell inaktiviert.

10

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Verfahren gemäß Anspruch 1 und einem Arzneimittel gemäß den Ansprüchen 16 bis 18 unter Einsatz spezifischer DNAzyme gemäß den Ansprüchen 10 bis 15 gelöst.

15 Der Vorteil der Erfindung besteht in einer funktionellen Inaktivierung von Ribonukleinsäure-Molekülen von Transkriptionsfaktoren und Faktoren der Signaltransduktionswege zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen, die an der Entstehung der chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind, mittels spezifischer DNAzyme und/oder siRNA. Diese Strategie zeichnet sich gegenüber konventionellen, aber auch gentherapeutischen Ansätzen durch höchste Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-Spezifität und -Selektivität, hohe Stabilität der Moleküle und eine vernachlässigbare Antigenität aus. Es werden optimale Voraussetzungen für eine maßgeschneiderte Langzeittherapie bei Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen geschaffen.

25 Weitere Details und Vorzüge der vorliegenden Erfindung werden aus der folgenden Figur und der Beschreibung ersichtlich. Dabei zeigt:

Fig. 1: schematische Darstellung der Signaltransduktion bei der Differenzierung von CD4⁺ Zellen zu TH1- bzw. TH2-Zell (modifiziert nach Ho I.C. und Glimcher L.H., Cell 2002; 109: S109-S120).

30

Fig. 2: Nukleotidsequenz der katalytischen Domäne des 10-23 DNAzym und Bindung an eine Ziel RNA mittels Watson-Crick Paarung. (R = A oder G;

Y = U oder C, N = A, G, U oder G). Der Pfeil zeigt die Spaltstelle in der Ziel mRNA.

Fig. 3: Pool an spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b) im besonderen die DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 gegen GATA-3 und ihre Nucleotidsequenzen (A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin). Großgeschriebene Nukleotide markieren eine rechte und linke Substratbindungsdomäne, kleingeschriebene Nukleotide markieren die zentrale katalytische Domäne des 10-23 DNAzym.

Fig. 4: Nukleotidsequenzen humaner GATA-3-Gene im Alignment
 Sequenz 1: Humanes GATA-3 aus Datenbank Nr.: XM_043124.
 Sequenz 2: Humanes GATA-3 aus Datenbank Nr.: X58072.
 Sequenz 3: Humanes GATA-3 (sequenziert aus Plasmid pCR2.1).
 Divergente Basen sind grau unterlegt, Primerlokalisierungen für die Klonierung von GATA-3 sind unterstrichen. Die Lokalisation des DNAzymes hgd40 ist mit fett geschriebenen Buchstaben, die gleichzeitig grau unterlegt und unterstrichen sind, verdeutlicht.
 (A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin)

Fig. 4 A: Nukleotidsequenz 3 des humanen GATA-3-Gen aus Figur 4, darin eingezeichnet (grau hinterlegt) jeweils die Nukleotidpaare GT und AT, zwischen denen weitere DNAzyme-Schnittstellen liegen.

Fig. 5: Gelelektrophorese zeigt die Spaltung einer Ziel-mRNA (hier GATA-3 mRNA) mit spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b), hier nicht modifizierte DNAzyme [hgd11 (Spur 2), hgd13 (Spur 4), hgd17 (Spur 6), hgd40 (Spur 8)] und modifizierten DNAzymen [hgd11-M (Spur 3), hgd13-M (Spur 5), hgd17-M (Spur 7), hgd40-M (Spur 9)]. M bezeichnet die modifizierten DNAzyme. Nicht modifizierte (0,25 µM) oder modifizierte DNAzyme (0,25 µM) werden eine Stunde bei 37°C mit in vitro transkribierter GATA-3 mRNA (0,025 µM) in einem Volumen von 10 µl mit folgender Reaktionszusammensetzung inkubiert: 50 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂. Anschließend werden die Produkte gelelektrophoretisch aufgetrennt. Spur 1 enthält als Kontrolle mRNA ohne DNAzyme-Zugabe. Mitgeführter Längenstandard (nicht dargestellt) zeigt Bandengrößen von 1000 bp, 2000 bp und 3000 bp. Pfeile zeigen auf S,

die Bande mit dem Substrat (hier GATA-3-mRNA) und die Spaltprodukte P1 und P2.

Fig. 6: Immunblot mit der Reaktion von spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen in Zellen. Jurkat E6.1 Zellen werden mittels Lipofektion mit spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, hier DNAzyme [hgd11-M (Spur 4), hgd13-M (Spur 5), hgd17-M (Spur 6), hgd40-M (Spur 7)] transfiziert. Als Kontrollen werden nicht behandelte Zellen (Spur 1), nur mit Transfektionsmedium (Spur 2) behandelte Zellen, beziehungsweise mit DNAzymen (hgd11-M) ohne Transfektionsmedium (Spur 3) behandelte Zellen eingesetzt. Nach 48h Inkubation werden die solubilisierten Proteine mittels SDS-PAGE aufgetrennt und GATA-3 (A) durch Immunblot mit spezifischen Antikörpern detektiert. (Spur 4 enthält Zellen mit hgd11-M, Spur 5 enthält Zellen mit hgd13-M, Spur 6 enthält Zellen mit hgd17-M, Spur 7 enthält Zellen mit hgd40-M.) Zur Kontrolle auf gleiche Proteinmengen pro Spur wird auf der gleichen Blot-Membran eine Immunfärbung mit β -Aktin (B) durchgeführt. Mitgeführter Längenstandart (nicht dargestellt) zeigt Bandengrößen von 63,8 kDa, 49,5 kDa und 37,4 kDa.

Fig. 7: Pool an spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b) im besonderen die DNAzyme td 1 bis td 70 gegen T-bet und ihre Nukleotidsequenzen (A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin)

Fig. 8: Nukleotidsequenzen humaner T-bet-Gene im Alignment
Sequenz 1: Humanes T-bet aus Datenbank Nr.: NM_013351.
Sequenz 2: Humanes T-bet (sequenziert aus pBluescript-SK).
Divergente Basen sind grau unterlegt, Primerlokalisationen für die Klonierung von T-bet sind unterstrichen. Die Primerlokalisationen für die relative Quantifizierung im LightCycler sind umrandet. Die Lokalisation der DNAzyme td54 und td69 ist gleichzeitig grau unterlegt und unterstrichen, td70 ist zudem in fettgeschriebenen Buchstaben hervorgehoben.
(A=Adenin, G=Guanin, C=Cytosin, T=Thymin)

Fig. 8 A: Nukleotidsequenz 1 des humanen T-bet-Gen aus Figur 8, darin als graue Hinterlegung eingezeichnet jeweils die Nukleotidpaare GT und AT, zwischen denen weitere DNAzyme-Schnittstellen liegen.

Fig. 9: Gelelektrophorese zeigt die Spaltung einer Ziel-mRNA (hier T-bet mRNA) mit spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen nach Schritt b), hier modifizierte DNAzyme [(td54m (Spur 3), td69m (Spur 4) und td70m (Spur 5)]. Die modifizierten DNAzyme (0,25 μ M) werden 30 min bei 37°C mit in vitro transkribierter T-bet mRNA (0,025 μ M) in einem Volumen von 10 μ l mit folgender Reaktionszusammensetzung inkubiert: 50 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$. Anschließend werden die Produkte gelelektrophoretisch aufgetrennt. Spur M enthält mitgeführten Längensstandard 3000 Basen und 2000 Basen, Spur 2 enthält als Kontrolle mRNA ohne DNAzym-Zugabe. Pfeil A zeigt auf die Bande mit Substrat (hier T-bet-mRNA), Pfeil B auf das größere Spaltprodukt. Das zweite Spaltprodukt ist kleiner und in dieser Abbildung nicht mehr sichtbar.

Fig. 10: Quantifizierung von T-bet- und GAPDH-mRNA Mengen im LightCycler aus, mit DNAzymen td54 (A), td69 (B) und td70 (C) behandelten Zellen. Jurkat E6.1 Zellen werden zweimal in 24h Abstand entweder mit den T-bet-spezifischen DNAzymen td54 (A), td69 (B) und td70 (C) oder mit Nonsense-DNAzym als Kontrolle (nicht dargestellt) transfiziert. Anschließend wird RNA gereinigt, eine reverse Transkription durchgeführt und die gewonnene DNA im LightCycler eingesetzt. Als interner Standard dient GAPDH (gestrichelte Kurven). Gezeigt sind jeweils 4-fach Bestimmungen von mit T-bet-spezifischen DNAzymen oder Nonsense-DNAzym behandelten Zellen. Durchgezogene Kurven zeigen die Menge an T-bet in den mit T-bet-spezifischen DNAzymen behandelten Zellen, gepunktete Linien zeigen die Menge an T-bet in den mit Nonsense-DNAzyme behandelten Zellen.

Fig. 11: Diagramm der relativen Quantifizierung von T-bet-mRNA in Jurkat E6.1 Zellen.

Jurkat E6.1 Zellen werden mit den T-bet-spezifischen DNAzymen td54, td69 und td70 zwei mal transfiziert und nach 48h wird RNA isoliert. Nach einer reversen Transkription wird die mRNA-Menge mittels LightCycler bestimmt. Als Kontrolle dient Nonsense-DNAzym. Die relative Quantifizierung von T-bet- und GAPDH-mRNA erfolgt nach Anleitung [beschrieben im User Bulletin #2 (ABI Prism 7700 Sequence detection System

User Bulletin #2 (2001). Relative quantification of gene expression.

[Http://docs.appliedbiosystems.com/pebiiodocs/04303859.pdf](http://docs.appliedbiosystems.com/pebiiodocs/04303859.pdf)].

Dabei werden die Menge an T-bet-mRNA aus dem Kontrollversuch mit Nonsense-DNAzym gleich 100% gesetzt.

5

Figur 1 zeigt in einer nach Ho I.C. und Glimcher L.H. (Cell 2002; 109: S109- S120) modifizierten schematischen Darstellung die Zusammenhänge der Signaltransduktion bei der Differenzierung von CD4⁺ Zellen zu TH1- bzw. TH2-Zell.

Die Stimulation über den T-Zellrezeptor durch den entsprechenden Peptid-MHC-Komplex induziert die klonale Expansion und programmierte Differenzierung von CD4⁺ T-Lymphozyten zu T-Helfer (TH)1- oder TH2-Zellen. Die Unterscheidung dieser beiden Subtypen erfolgt aufgrund ihrer Zytokin-Profile. TH1-Zellen produzieren Interferon- γ (INF γ), Interleukin 2 (IL-2) und Tumor-Nekrose-Faktor- β , wohingegen TH2-Zellen IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 sezernieren. Bakterielle und virale Infektionen induzieren eine Immunantwort, die von TH1-Zellen dominiert wird. Auf der anderen Seite regulieren TH2-Zellen die IgE Produktion gegen Parasiten. Dabei besteht zwischen TH1- und TH2-Zellen ein Gleichgewicht. Die Zerstörung dieses Gleichgewichtes verursacht Krankheiten, so ist eine überschießende TH1-Zellenantwort assoziiert mit Autoimmunerkrankungen, während allergischen Erkrankungen eine verstärkte TH2-Zellantwort zugrunde liegt.

Es ist bekannt, dass TH1-Zytokine in die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie z.B. Autoimmunuveitis, experimentelle allergische Enzephalomyelitis, Typ 1 Diabetes mellitus oder Morbus Crohn involviert sind, während TH2-Zytokine (IL-4, IL-5, IL-13 bzw. IL-9) an der Entstehung von chronisch entzündlichen Atemwegserkrankungen wie z.B. Atemwegseosinophilie, Mukus-Hypersekretion und Atemwegs-Hyperreagibilität beteiligt sind. Grundlage dieser Erkrankungen sind pathophysiologische Veränderungen während der Produktion von charakteristischen Zytokinen durch antigenspezifische TH-Zellen. So zeigen transgene Mäuse, die in den Atemwegsepithelien die TH2-Zytokine IL-4, IL-5, IL-13 bzw. IL-9 konstitutiv überexprimieren, typische allergische Entzündungsreaktionen. TH2-Zell-Subpopulationen in der Lunge und den Atemwegen rufen in TH2-Zellen im Tiermodell die charakteristischen Symptome des Asthma bronchiale hervor.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass zur Zell- und/oder Gewebe-spezifischen Behandlung von chronischen Entzündungen und/oder Autoimmunerkrankungen Transkriptionsfaktoren und Faktoren der Signaltransduktionswege zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen, die an der Entstehung der

5 chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind wie z.B.: der TH1-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor T-bet und der TH2-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor GATA-3 in idealer Weise geeignet sind.

Der TH1-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor T-bet ist vor allem für die Differen-

10 zierung von naiven CD⁺ T-Zellen zu TH1-Zellen verantwortlich. Seine Expression wird über die Signaltransduktionswege des T-Zell Rezeptors (TZR) und über INF γ -Rezeptor/STAT1 kontrolliert. T-bet transaktiviert das endogene INF γ -Gen und induziert die INF γ Produktion. Darüber hinaus induziert er die Hochregulation der Protein-Expression von IL-12R β 2 Ketten und führt zum Chromatin-Remodeling

15 von individuellen INF γ Allelen. Die in vivo Funktion von T-bet wird in Knock-Out-Mäusen (T-bet^{-/-}) bestätigt. Obwohl T-bet defiziente Mäuse eine normale Lymphozyten Entwicklung aufweisen, produzieren CD4⁺ T-Zellen aus diesen Mäusen kein INF γ , weder auf die Stimulation mit anti-CD3/CD28 noch mit PMA/Ionomycin. T-bet defiziente Mäuse zeigen keine Immunantwort auf eine *L. major* Infektion, die

20 Menge an TH2-Zytokinen ist erhöht.

Bekannt ist die Funktion von T-bet in mucosalen T-Zellen bei der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen. Untersuchungen im Tiermodell zeigen eine Verschlimmerung der Colitis in rekonstituierten SCID (Severe Combined Immuno-

25 Zellen, umgekehrt führt der Transfer von T-bet defizienten T-Zellen zu keiner Colitis -Induktion.

Der Transkriptionsfaktor T-bet induziert spezifisch die Entwicklung von TH1-Zellen und kontrolliert die INF γ -Produktion in diesen Zellen. Durch die Inhibition von T-bet wird die Balance zwischen TH1- und TH2-Zellen zugunsten von TH2-Zellen

30 verschoben.

Der TH2-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor GATA-3 ist vor allem für die Differenzierung von naiven CD4⁺ T-Zellen zu TH2-Zellen verantwortlich.

Die TH2-Zelldifferenzierung wird dabei hauptsächlich durch zwei Signalübertragungswege, den T-Zell Rezeptor- (TZR) und den IL-4 Rezeptor-Weg, gesteuert. Vom TZR weitergeleitete Signale aktivieren sowohl die TH2 zellspezifischen Transkriptionsfaktoren c-Maf und GATA-3 als auch die Transkriptionsfaktoren NFAT und AP-1. Die Aktivierung des IL-4 Rezeptors führt zur Bindung von STAT6 an die zytoplasmatische Domäne des IL-4 Rezeptors, wo er von Jak1- und Jak3-Kinasen phosphoryliert wird. Die Phosphorylierung ihrerseits führt zur Dimerisierung und Translokation von STAT6 in den Nukleus, wo STAT6 die Transkription von GATA-3 und anderen Genen aktiviert:

GATA-3 ist ein Zinkfinger-Transkriptionsfaktor, der nach „Representational-Difference-Analysis“ (RDA) und Studien an transkriptioneller Regulation von IL-5 ausschließlich in murenen TH2-Zellen exprimiert wird, nicht in TH1-Zellen. Weitere Transkriptionsfaktoren, die eine Rolle bei der Differenzierung zu TH1- beziehungsweise TH2-Zellen spielen und an der Entstehung der chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind weisen eine Expression auf, die sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet und werden erfindungsgemäß ebenfalls zum Design von spezifischen DNAzymen und/oder siRNA für den therapeutischen Einsatz bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt:

- STAT4, STAT5a und STAT1 (signal transducer and activator of transcription)
- c-Rel
- CREB2 (cAMP response element-binding protein 2)
- ATF-2, ATF-2
- Hlx
- IRF-1 (interferon regulatory factor-1)
- c-Maf
- NFAT (Nuclear factor of activated T cells)
- NIP45 (NF-AT interacting protein 45)
- AP1 (Activator Protein 1)
- Mcl-1
- SKAT-2 (SCAN box, KRAB domain associated with a Th2 phenotype)

- CTLA-4 (Cytolytic T lymphocyte-associated antigen 4)

Weitere Faktoren der Signaltransduktionswege, die zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen verantwortlich sind und an der Entstehung der chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen beteiligt sind, weisen eine Expression auf, die sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet und werden erfindungsgemäß ebenfalls zum Design von spezifischen DNAzymen und/oder siRNA für den therapeutischen Einsatz bei chronisch entzündlichen Erkrankungen eingesetzt:

- 10 • Src kinase
- Tec kinase
 - Rlk (Txk im Menschen)
 - Itk
 - Tec
- 15 • RIBP (Rlk/Itk-binding protein)
- PLC γ (Phospholipase Cy1)
- MAP kinase (Mitogen-activated protein kinase)
 - ERK
 - 20 JNK
 - P38
 - MKK (MAP kinase kinase)
 - MKK1
 - MKK2
 - 25 MKK3
 - MKK4
 - MKK6
 - MKK7
 - Rac2
 - 30 • GADD45 (Growth arrest and DNA damage gene 45)
 - GADD45 β
 - GADD45 γ

- SOCS (Suppressors of cytokine signalling)
 - CIS (Cytokine-induced SH2 protein)
 - SOCS1
 - SOCS2
 - 5 SOCS3
- JAK (Janus kinase)
 - JAK1
 - JAK3
- NIP45 (NF-AT interacting protein)

10

Erfindungsgemäß wird ein Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifisches Arzneimittel bereitgestellt, das zur Behandlung von chronischen Entzündungen geeignet ist.

Das Arzneimittel greift bevorzugt an den Interventionspunkten der den chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen zugrunde liegenden komplexen Kaskade der immunologischen und zellbiologischen Fehlregulationen an. Besonders bevorzugt sind dies Interventionspunkte der Regulation der Differenzierung der beteiligten Transkriptionsfaktoren, wie beispielsweise der TH2-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor GATA-3 oder der TH1-Zell-spezifische Transkriptionsfaktor T-bet. Der erzielte therapeutische Effekt besteht in einer funktionellen Inaktivierung von mRNA-Molekülen mittels spezifischer DNAzyme und/oder siRNA. Diese Strategie bietet eine Reihe von Vorteilen gegenüber konventionellen, aber auch gentherapeutischen Ansätzen: höchste Spezifität und Selektivität, hohe Stabilität der Moleküle und eine vernachlässigbare Antigenität. Es werden optimale Voraussetzungen geschaffen für eine maßgeschneiderte Langzeittherapie bei Patienten mit chronischen Entzündungserkrankungen.

30

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels bereitgestellt, dass folgende Schritte umfasst:

- a) Identifikation von Ribonukleinsäure-Molekülen, deren Expression sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet
- b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure-Molekülen, die an Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren
- c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen
- d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure-Molekülen aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel

Der Begriff „Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifisch“ bedeutet im Sinne der vorliegenden Erfindung, dass das mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens hergestellte Arzneimittel im wesentlichen nur bei einer bestimmten Art von Zellen (Zielzelle) und/oder in bestimmten Geweben oder Organen und/oder in bestimmten Phasen der Erkrankung wirksam ist, und einen vernachlässigbaren Einfluss auf andere Zellen (Kontrollzellen), Gewebe oder Organe besitzt. Vorzugsweise ist das Arzneimittel bei mindestens 2/3 der Zielzellen wirksam. Stärker bevorzugt bei mindestens 80% und am meisten bevorzugt bei mindestens 98% der Zielzellen. Es ist außerdem bevorzugt, dass das Arzneimittel bei höchstens 10% der Kontrollzellen wirksam ist, stärker bevorzugt bei höchstens 5% und am meisten bevorzugt bei < 1% der Kontrollzellen.

Der Begriff „Identifikation von Ribonukleinsäure-Molekülen, deren Expression sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet“ umfasst in der vorliegenden Erfindung folgende Punkte:

- i) Zielzellen sind Zellen in Geweben und Organen, die bekannterweise zur Entstehung einer Krankheit führen, dazu beitragen oder diese verstärken, die die Krankheit aufrecht erhaltenden Prozesse unterhalten, zu ihnen beitragen oder diese verstärken, beziehungsweise die zu Spätfolgen einer Krankheit führen, beitragen oder sie verstärken. Dazu zählen beispielsweise Zellen, die bestimmte Transkripti-

onsfaktoren aufweisen, spezifische Hormone, Zytokine und Wachstumsfaktoren sezernieren, oder Zellen mit typischen Oberflächenrezeptoren.

ii) Die Zielzellen können zum Beispiel mittels Technologien isoliert werden, die auf der Bindung spezifischer Antikörper basieren. Hier werden Magnetic Beads, erhältlich von den Firmen Miltenyi (Macs-System), Dynal (DynaBeads) oder BD-Bioscience (iMAG) angewendet. Alternativ erfolgt dies über eine Zellreinigung mittels Fluoreszenz-markierter Antikörper an Zellsortern beispielsweise der Firma Cytomation (MOFLO) oder BD-Bioscience (FACS-Vantage). Die Reinheit der Zielzellen ist bevorzugt bei mindestens 80%, stärker bevorzugt bei mindestens 95% und am meisten bevorzugt bei mindestens 99%.

iii) Verfahren zur Isolierung der RNA sind z.B. in Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001), New York und Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), New York, beschrieben. Außerdem ist es dem Durchschnittsfachmann möglich, kommerziell verfügbare Kits (Silika-Technologie) z.B. das RNeasy Kit von der Firma Qiagen, zur RNA Isolierung zu verwenden. Weiterhin ist es bevorzugt, direkt mRNA aus den Zielzellen durch Verwendung kommerzieller Kits beispielsweise der Firmen Qiagen (Oligotex mRNA Kit), Promega (PolyAtract mRNA Isolation System) oder Miltenyi (mRNAdirect) zu reinigen.

iv) Die Identifizierung von mRNAs, die differentiell unterschiedlich sind, d.h. mRNAs, deren Expression in der Zielzelle gegenüber der Kontrollzelle erhöht ist, erfolgt beispielsweise mit kommerziell erworbenen Genchips (z.B. MWG, CLONTECH) oder mit einem Filter-Hybridisierungsverfahren (z. Bsp. Unigene) nach Herstellerangaben. Alternativ werden differentielle mRNAs durch subtraktive Hybridisierung von cDNA, die zuvor aus der mRNA durch RT-Reaktion entstanden sind, hergestellt. Zu diesen dem Fachmann bekannten Verfahren, zählen beispielsweise die SSH-Methode (Firma Clontech) oder die RDA-Methode. Zu einer ebenfalls bevorzugten Anwendungsform gehört die Kombination von Chiptechnologie und subtraktiver Hybridisierung. Die Identifizierung der differenziell exprimierten Gene erfolgt unter Einsatz der Chiptechnologie mit Hilfe von kommerziell erhältlichen Programmen z.B. mit dem Vector Xpression Programm der Firma InforMax. Beim Einsatz von subtraktiver Hybridisierung erfolgt nach der Isolierung der differentiell exprimierten Gene anhand herkömmlicher, dem Fachmann geläufiger

figer Verfahren wie Klonierung und anschließende Sequenzierung (siehe z.B. Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001), New York und Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), New York) ein Sequenzabgleich

5 in einer Datenbank wie z.B. Gene-Bank (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Die Expression in der Zielzelle unterscheidet sich im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle. In einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Expression in der Zielzelle im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle erhöht, vorzugsweise mindestens um einen Faktor 1,5. In einer besonders bevor-
10 zugten Ausführungsform ist die Expression in der Zielzelle im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle um mindestens einen Faktor 5 erhöht, und in einer am meisten bevorzugten Ausführungsform ist die Expression nur in der Zielzelle, jedoch nicht in der Kontrollzelle nachweisbar.

15 Der Begriff „Design von Ribonukleinsäure Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren“ umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindung die Verwendung von RNA-inaktivierenden-DNA-Enzymen (DNAzymen) und/oder Small-Interfering-RNA (siRNA), die Ribonukleinsäure Moleküle funktionell inaktivieren.

20 Der Begriff DNAzyme umfasst dabei erfindungsgemäß DNA-Moleküle, die die Ziel-Sequenz der Nukleinsäure, sowohl DNA als auch RNA, spezifisch erkennen und spalten.

Ein generelles DNAzyme-Modell stellt das „10-23“-Modell dar. DNAzyme des 10-23-Modells - auch als „10-23 DNAzyme“ bezeichnet - besitzen eine katalytische

25 Domäne von 15 Desoxyribonukleinsäuren, welche von zwei Substratbindungsdomänen flankiert wird. Die Länge der Substratbindungsdomänen ist variabel, sie sind entweder gleich oder unterschiedlich lang. In einer bevorzugten Ausführung, beträgt die Länge der Substratbindungsdomänen zwischen 6 und 14 Nukleotide.

In einer besonders bevorzugten Ausführung sind die Substratbindungsdomänen
30 vollständig komplementär zu der Region, die die Spaltstelle flankiert. Um die Ziel RNA zu binden und sie zu spalten, muss das DNAzyme jedoch nicht unbedingt vollständig komplementär sein. In vitro Untersuchungen zeigen, dass DNAzyme des 10-23 Typs die Ziel mRNA an Purin-Pyrimidin Abfolge-Sequenzen spalten.

Um die DNAzyme in der Behandlung von Krankheiten zu verwenden, ist es bevorzugt, dass die DNAzyme so gut wie möglich gegen Degradation im Körper (im Blut, im intrazellulären Milieu usw.) stabilisiert sind. Eine bevorzugte Ausführung ist die Einführung einer 3'-3'-Inversion an einem oder mehreren Enden des DNA-

5 zymes. Der Begriff 3'-3'-Inversion bezeichnet eine kovalente Phosphatbindung zwischen den 3'-Kohlenstoffen des terminalen Nukleotids und des angrenzenden Nukleotids. Dieser Typ von Bindung steht im Gegensatz zu der normalen Phosphatbindung zwischen den 3' und 5' Kohlenstoffen von aufeinander folgenden Nukleotiden. Dementsprechend wird bevorzugt, dass das Nukleotid am 3'-Ende

10 der an das 3'-Ende der katalytischen Domäne angrenzenden Substratbindungsdomäne invers ist. Zusätzlich zu den Inversionen können die DNAzyme modifizierte Nukleotide oder Nukleotid-Verbindungen enthalten. Modifizierte Nukleotide beinhalten z.B. N3'-P5'-Phosphoramidat Verbindungen, 2'-O-Methyl-

15 Substitutionen und Peptid-Nukleinsäure-Verbindungen. Ihre Herstellung ist dem Fachmann geläufig.

Obwohl die potentiellen DNAzyme-Schnittstellen ubiquitär vorkommen, sind diese oft durch die sekundäre Struktur der RNA blockiert und somit den DNAzymen unzugänglich. Daher werden aus einem Pool an DNAzymen diejenigen

20 selektioniert, deren Schnittstellen frei zugänglich sind. Diese selektionierten DNAzyme sind aktiv, spalten die Ziel-mRNA und inaktivieren sie somit funktionell. Die Effizienz der Spaltung der mRNA durch die einzelnen DNAzyme wird entweder durch Einzeltestung jedes DNAzymes oder durch gekoppelte Testung mehrerer DNAzyme in „Multiplex-Assays“ (beschrieben z. B. in Cairns et al., 1999)

25 gezeigt.

Der Begriff siRNA umfasst erfindungsgemäß doppelsträngige, 21-23 Basen lange RNA-Moleküle, die zu einer spezifischen Degradation der komplementären Ziel-mRNAs sowohl in vitro als auch in vivo führen. Es ist dem Fachmann anhand der Literatur (z.B. <http://www.mpibpc.gwdg.de/abteilungen/100/105/index.html>) be-

30 kannt, ausgehend von der Ziel-mRNA Sequenz siRNA-Moleküle herzustellen.

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich unter drei ausgewählten siRNA-Molekülen mindestens ein hochaktives (Inhibition der Ziel-RNA um mindestens 80%) befindet wird in der Literatur mit mindestens 70% angegeben. Es werden aus einem Pool

an siRNA-Molekülen diejenigen selektioniert, die zu einer spezifischen Degeneration der komplementären Ziel-mRNA sowohl in vitro als auch in vivo führen.

Der Begriff „Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen“ umfasst im Sinne der vorliegenden Erfindung die Transfektion von Vektoren, insbesondere Plasmide, Cosmide, Viren oder Bakteriophagen, die die oben beschriebenen erfindungsgemäßen spezifischen Ribonukleinsäuremoleküle enthalten, in die Zielzellen. Vorzugsweise sind die Vektoren zur Transformation tierischer und humaner Zellen geeignet und erlauben die Integration der erfindungsgemäßen Ribonukleinsäuremoleküle. Verfahren zur Transfektion wie z.B. Lipofektion mittels DMRIE-C der Firma Invitrogen sind dem Fachmann aus der Literatur bekannt. Grundsätzlich sind dafür auch liposomale Vektoren geeignet. Die Zielmoleküle sind Transkriptionsfaktoren, Zellen, die Hormone, Zytokine und Wachstumsfaktoren sezernieren, aber auch Zellen, die auf der Oberfläche der exprimierten Rezeptoren tragen.

Als Kontrollzellen im Sinne der Erfindung werden gesunde Zellen des Zielgewebes, typgleiche Zellen aus anderen Kompartimenten desselben Patienten oder auch aus gesunden Individuen herangezogen.

Die Kultivierung der Zielzelle erfolgt in Nährmedien, die den Bedürfnissen der Zielzelle nach pH-Wert, Temperatur, Salzkonzentration, Antibiotika, Vitaminen, Spurenelementen und Belüftung entsprechend angepasst sind.

Der Begriff Patient bezieht sich gleichermaßen auf Menschen und Wirbeltiere. Damit kann das Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden.

Der Begriff „Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel“ umfasst pharmazeutisch akzeptable Kompositionen, die Modifikationen und "Prodrugs" beinhalten, sofern sie nach zuverlässiger medizinischer Beurteilung keine übermäßige Toxizität, Irritationen oder allergische Reaktionen am Patienten auslösen. Der Terminus "Prodrug" bezieht sich auf Verbindungen, die zur Verbesserung der Aufnahme transformiert werden, wie beispielsweise durch Hydrolyse im Blut.

Bevorzugter weise ermöglicht die Formulierung, dass die spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle den Patienten in Form einer pharmazeutisch akzeptablen Komposition entweder oral, rektal, parenteral, intravenös, intramuskulär oder subkutan, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intrathekal, intravasculär, lokal
5 (Puder, Salbe oder Tropfen) oder in Sprayform verabreicht werden.

Dosierungsformen für die örtliche Administration des Arzneimittels dieser Erfindung schließen Salben, Puder, Sprays oder Inhalationsmittel ein. Die aktive Komponente wird unter sterilen Bedingungen mit einem physiologisch akzeptablen
10 Trägerstoff und möglichen Preservativen, Puffern oder Treibmitteln, je nach Bedarf, vermischt.

Die Art der Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend den klinischen Faktoren bestimmt. Es ist dem Fachmann bekannt, dass die Art der Dosierung von verschiedenen Faktoren wie z.B. Körpergröße, Gewicht, Körperoberfläche,
15 Alter, Geschlecht oder der allgemeinen Gesundheit des Patienten abhängig ist, aber auch von dem speziell zu verabreichenden Mittel, der Dauer und Art der Verabreichung und von anderen Medikamenten, die möglicherweise parallel verabreicht werden.

20 Das mit dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Arzneimittel weist eine hohe Patienten-, Krankheits-, Stadien- bzw. Phasenspezifität auf. Es bewirkt eine Zell-spezifische Intervention und ist spezifisch für Kompartimente und Organe. Es entstehen keine oder nur sehr geringe Reaktionen des Immunsystems gegen das Arzneimittel, und das Nebenwirkungsprofil steht in einem akzeptablen Verhältnis
25 zu Schweregrad, Prognose und Verlauf der Erkrankung.

Das Arzneimittel kann zur Therapie gegen sämtliche Erkrankungsgruppen, die mit chronischen Entzündungen einhergehen, wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Manifestationen an u. a. Haut, Lunge, Niere, Gefäßsystem, Nervensystem, Bindegewebe, Bewegungsapparat,
30 Endokrinem System), Allergische Soforttypreaktionen und Asthma, Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Arteriosklerose, Psoriasis und Kontakt-ekzem sowie gegen chronische Abstoßungsreaktionen nach Organ- und Knochenmarkstransplantation angewendet werden.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1: GATA-3

- 5 a) Identifikation von Ribonukleinsäure Molekülen, deren Expression in einer Zielzelle sich im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet

i) Als Zielzellen werden die für die Entstehung von chronischen Entzündungsreaktionen verantwortlichen naiven CD4⁺ Zellen verwendet.

- 10 ii) Die CD4⁺ Zielzellen werden über Magnetic Beads (Firma Miltenyi (MacSystem) Dynal (DynaBeads) oder BD-Bioscience (iMAG) isoliert, alternativ mittels Fluoreszenz-markierter Antikörper an Zellsortern beispielsweise der Firmen Cytomation (MOFLO) oder BD-Bioscience (FACS-Vantage).

- 15 iii) Isolierung der RNA erfolgt nach Standard-Methode, siehe Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001), New York und Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1998), New York.

Alternativ wird ein RNeasy Kit der Firma Qiagen verwendet, oder es erfolgt direkte Isolierung der mRNA aus CD4⁺-Zielzellen mit Oligotex mRNA Kit der Firmen Qia-

- 20 gen nach Herstellerangaben.

iv) Die Identifizierung von mRNAs, die differentiell unterschiedlich sind, d.h. mRNAs, deren Expression in der Zielzelle gegenüber der Kontrollzelle erhöht ist, erfolgt mittels Genchips (z.B. MWG, CLONTECH)], und die Identifizierung der differentiell exprimierten Gene mittels Vector Xpression Programm der Firma Infor-

- 25 Max.

Filter-Hybridisierungsverfahren (z. Bsp. Unigene) nach Herstellerangaben. Der Isolierung der differentiell exprimierten Gene schließt sich Klonierung, Sequenzierung (nach Standardvorschriften siehe z.B. Sambrook and Russell, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 3. Auflage, Cold Spring Harbor Laboratory (2001)

- 30 und der Sequenzabgleich in der Gene-Datenbank (www.ncbi.nlm.nih.gov) an.

Die Expression von GATA-3 unterscheidet sich in der Zielzelle (TH2-Zelle) im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle (beispielsweise Th0-Zelle).

b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren

5 Figur 3 zeigt den erfindungsgemäßen Pool hgd 1 bis hgd 70 an spezifischen DNAzymen gegen GATA-3 mRNA. Die DNAzyme weisen eine Gesamtlänge von 33 Nukleotiden auf, wobei die zentrale katalytische Domäne 15 Nukleotiden (in kleingeschriebenen Buchstaben) der katalytischen Domäne des bekannten 10-23 DNAzyme (Figur 2) entspricht. Diese katalytische Domäne wird von zwei aus je-
10 weils 9 Nukleotiden bestehenden rechten und linken Substratbindungsdomänen (in großgeschriebenen Buchstaben) flankiert. Die Nukleotidsequenz der rechten und linken Substratbindungsdomäne ist unterschiedlich und variiert bei den DNAzymen hgd 1 bis hgd 70, so dass eine unterschiedlich spezifische Bindung mittels Watson-Crick Paarung an die GATA-3 mRNA erfolgt.

15 Figur 2 zeigt das allgemeine Modell zur Bindung des 10-23 DNAzyme an eine mit N markierte beliebige Ziel RNA, wobei der Pfeil auf die Spaltstelle in der Ziel mRNA hinweist.

DNAzyme können die Ziel-mRNA zwar an jeder Purin-Pyrimidin Sequenz spalten, aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass Purin-Uracil-Bindungen effektiver gespalten werden als Purin-Cytosin-Bindungen. Deshalb werden vorzugsweise DNAzyme konstruiert, die an Purin-Uracil-Bindungen spalten.

Das in Figur 2 gezeigte Modell kann in seiner Funktionsweise auf die Bindung der DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 an GATA-3 mRNA übertragen werden.

25 Die DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 werden für in vitro Versuche unmodifiziert eingesetzt, für Versuche in Zellkultur mit Modifikationen versehen (käuflich erworben durch Firma Eurogentec).

Als Modifikationen zur Stabilisierung und Schutz werden eingesetzt:

- 30 1) Ein stabilisierendes inverses Thymidin am 3'-Ende
2) eine FAM-Markierung am 5'-Ende zur Beurteilung der Transfektionseffizienz der Zellen mittels FACS-Analyse.

Um die DNAzyme in vitro zu testen, wird GATA-3 mRNA benötigt, die durch in vitro Transkription hergestellt wird. Die einzelnen Schritte sind wie folgt:

- RNA-Isolierung aus humanem EDTA-Vollblut mittels QIAamp-RNA-Blood-Mini-Kit (Qiagen, Deutschland) nach Herstellerangaben

5 - reverser Transkription mit den Primern:

Forward-Primer GGCGCCGTCTTGATACTTT

Revers-Primer CCGAAAATTGAGAGAGAAGGAA, wobei ein PCR-Produkt mit einer Länge von 2731 Nukleotiden amplifiziert wird (JumpStart Accu Taq DNA Polymerase, Sigma).

10 PCR Bedingungen: Initiale Denaturierung (96°C, 30 Sek.) Amplifikation mit 40 Zyklen (94°C, 15 Sek.; 48°C, 30 Sek.; 68°C, 3 Min.), Final Extension (68°C, 30 Min).

Das PCR-Produkt wird mittels Standardverfahren in das Plasmid pCR2.1 (Invitrogen) kloniert und zur Überprüfung sequenziert. Die Herstellung von GATA-3

15 mRNA erfolgt nach Linearisierung des GATA-3 enthaltenden Plasmids pCR2.1 durch Spaltung mit dem Restriktionsenzym *Spe* I durch in vitro Transkription nach Herstellerangaben (Ambion). GATA-3 mRNA liegt mit einer Länge von insgesamt 2876 Nukleotiden vor.

20 Figur 4 zeigt die bekannten Nukleotidsequenzen humaner GATA-3-Gene aus Datenbankeinträgen [PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Nucleotide>)], wobei divergente Basen grau unterlegt sind. Sequenz 1:

Humanes GATA-3 aus Datenbank Nr.: XM_043124, Sequenz 2: Humanes GATA-

3 aus Datenbank Nr.: X58072, Sequenz 3: Humanes GATA-3 (isoliert aus Plasmid

25 pCR2.1).

Die GATA-3 mRNA Sequenzen unterscheiden sich bezüglich der Länge der 3'-untranslatierten oder 5'-untranslatierten Enden voneinander. Um die exakte Gesamt-Sequenz der mRNA zu erhalten, werden zur Primerselektion die mRNA Sequenzen der Einträge Nr.: XM_043124 und X58072 verwendet. Die Primerlokali-

30 sationen für die Klonierung von GATA-3 sind in Figur 4 als Unterstreichung hervorgehoben. Figur 4 zeigt weiterhin ein Alignment der Nukleinsäuresequenz von GATA-3 aus der Datenbank (Sequenz 1 und 2) mit der aus Plasmid pCR2.1 sequenzierten Nukleotidsequenz (Sequenz 3). Dabei zeigt sich, dass die Sequenzen

nicht vollkommen identisch, sondern einzelne Basen unterschiedlich sind. Die Nukleinsäuresequenz 3 von GATA-3 aus Figur 4 bildet erfindungsgemäß die Grundlage für die Konstruktion von DNAzymen gegen GATA-3 mRNA.

- 5 Figur 4 A zeigt die Nukleotidsequenz der Sequenz 3 des humanen GATA-3-Gen aus Figur 4 und darin als graue Hinterlegung eingezeichnet jeweils zwei Nukleotide GT bzw. AT, zwischen denen weitere potentielle Schnittstellen für DNAzyme liegen.
- 10 Die in vitro Spaltungsexperimente von GATA-3 mRNA mit den DNAzymen (hgd1-hgd70) werden in einem Volumen von 10 µl folgender Reaktionszusammensetzung durchgeführt: 50 mM Tris pH 7,4, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0,25 µM DNAzyme und 0,025 µM in vitro transkribierte GATA-3 mRNA (in einem Substrat zu DNAzyme Verhältnis von 1:10). Die Reaktionen werden bei 37°C für die jeweils
- 15 angegebenen Zeiten inkubiert. Durch die Zugabe von Formamid- und EDTA-haltigem RNA-Sample-Loading-Buffer (Sigma) wird die Reaktion gestoppt. Die denaturierten Proben werden in 1,3 %igen TAE-Agarose-Gelen aufgetrennt und im UV-Transilluminator analysiert.
- Figur 5 zeigt als Ergebnis der Gelelektrophorese die Spaltung der GATA-3 Ziel-
- 20 mRNA mit nicht modifiziertem DNAzyme [hgd11 (Spur 2), hgd13 (Spur 4), hgd17 (Spur 6), hgd40 (Spur 8)] und modifizierten DNAzymen [hgd11-M (Spur 3), hgd13-M (Spur 5), hgd17-M (Spur 7), hgd40-M (Spur 9)]. Spur 1 enthält als Kontrolle mRNA ohne DNAzym-Zugabe. Die modifizierten DNAzyme sind mit einem zusätzlichen M gekennzeichnet. Ein mitgeführter Längenstandard (nicht dargestellt) zeigt
- 25 Bandengrößen von 1000 bp, 2000 bp und 3000 bp. Pfeile zeigen auf S, die Bande mit dem Substrat (hier GATA-3-mRNA) und die Spaltprodukte P1 und P2.

Der Vergleich zwischen allen 70 DNAzymen zeigt, dass hgd11, hgd13, hgd17 und hgd40 besonders aktiv sind, die Modifikationen die Effektivität der DNAzyme

30 hgd11, hgd13 und hgd17 herabsetzt, nicht jedoch die Effektivität des DNAzymes hgd40.

Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung der DNAzyme hgd 1 bis hgd 70 gegen GATA-3 mRNA in 4 Gruppen. Diese Gruppeneinteilung erfolgt aufgrund durchge-

fürher in-vitro Aktivitätstestungen der DNAzyme gegen GATA-3 mRNA. Gruppe 1: hohe Spaltungsaktivität, Gruppe 2: mittlere Spaltungsaktivität, Gruppe 3: schwache Spaltungsaktivität und Gruppe 4: keine messbare Spaltungsaktivität.

Gruppe	hgd	Aktivität gegen GATA-3 mRNA
1	11, 13, 17, 40	Hohe Spaltungsaktivität
2	10, 12, 16, 18, 23, 31, 36, 37, 39, 52, 57, 58, 63, 70	Mittlere Spaltungsaktivität
3	22, 24, 25, 34, 35, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 54, 55, 56, 57	Schwache Spaltungsaktivität
4	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 19, 20, 21, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 38, 44, 51, 53, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69	Keine Spaltungsaktivität

5

c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen

Die hoch aktiven DNAzyme hgd11, hgd13, hgd17 und hgd40 werden mit und ohne die beschriebenen Modifikationen in Zielzellen verwendet.

10

Dazu werden Jurkat E6.1 Zellen (human acute T cell leukemia Cells) im RPMI-Medium mit 100 U/ml Penicillin, 0,1 mg/ml Streptomycin und 10% FKS bei 37°C in befeuchteter 5 %iger CO₂-Atmosphäre kultiviert. Die Transfektionen werden in 6-Wellplatten durchgeführt. Hierfür werden 2x10⁶ Jurkat E6.1 Zellen in Opti-MEM-I-

15

Zellkulturmedium (Invitrogen) überführt und mittels DMRIE-C (Invitrogen) mit den modifizierten DNAzymen (0,3 µM) transfiziert (nach Herstellerangaben der Firma Invitrogen). Nach 10 Stunden Inkubation im Brutschrank unter obigen Bedingungen wird RPMI-Medium (mit den oben angegebenen Zusätzen) hinzu gegeben und die Inkubation für weitere 14 Stunden fortgesetzt. Die Zellen werden mit Opti-

20

MEM-Medium gewaschen und anschließend erneut nach dem oben beschriebenen Protokoll transfiziert. Nach jeder Transfektion wird die Transfektionseffizienz mittels FACS-Analyse beurteilt.

Anschließend wird die Aktivität der DNAzyme durch Nachweis der GATA-3 Proteinmenge im Westernblot überprüft (siehe Figur 6).

Für Westernblot-Analysen werden die zytoplasmatischen Proteine und die Kernproteine mittels Protein-Extraction-Kit nach Herstellerangaben (Pierce) getrennt aufgearbeitet. Die Proteinkonzentration wird mit dem BCA-Kit (Pierce) bestimmt. Die Auftrennung von jeweils 30 µg Protein erfolgt mittels denaturierender Gel-Elektrophorese in 10 %igen SDS-Polyacrylamide-Gelen. Die Proteine werden anschließend nach Standardverfahren auf Nitrocellulose-Membranen geblottet. Die Membranen werden mit 5 % Magermilchpulver in PBS (mit 0,01 % Tween 20) geblockt und anschließend mit Maus-Anti-GATA-3 Antikörpern (Santa Cruz) (1:500) und darauf folgend mit HRP-gekoppelten Maus-Anti-Kaninchen Antikörpern (BD Biosciences) (1:2000) für jeweils eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proteine werden mittels Chemilumineszenz visualisiert. Durch den parallelen Nachweis von Beta-Aktin auf den Blots werden Variationen in der Proteinauftragsmenge kontrolliert. Dafür wird auf der Nitrozellulose-Membran zuerst GATA-3 detektiert. Anschließend wird dieselbe Membran über Nacht in einer feuchten Kammer belassen. Nach 2 maligem Waschen mit PBS erfolgt der Nachweis von β-Aktin durch Immunfärbung mit spezifischen Antikörpern (Maus-anti-Human Beta-Aktin Antikörper (Sigma)).

Figur 6 zeigt das Resultat des Immunblot mit dem Ergebnis der Aktivität der DNAzyme in Zellen. Jurkat E6.1 Zellen werden mittels Lipofektion mit DNAzymen (Spur 4=hgd11-M, Spur 5=hgd13-M, Spur 6=hgd17-M, Spur 7=hgd40-M) transfiziert. Als Kontrollen werden nicht behandelte (Spur 1), nur mit Transfektionsmedium (Spur 2), beziehungsweise mit DNAzymen ohne Transfektionsmedium (Spur 3) behandelte Zellen eingesetzt. Nach 48h Inkubation werden die solubilisierten Proteine mittels SDS-PAGE aufgetrennt und GATA-3 (A) durch Immunblot mit spezifischen Antikörpern detektiert. Um zu bestätigen, dass in jeder Spur die gleiche Menge an Protein eingesetzt wird, erfolgt auf der gleichen Blot-Membran eine Immunfärbung mit β-Aktin (B). Ein mitgeführter Längenstandard (nicht dargestellt) zeigt Proteinbanden der Größe 63,8 kDa, 49,5 kDa und 37,4 kDa.

Es zeigt sich, dass die DNAzyme hgd11, hgd13 und hgd17 in vivo nicht aktiv sind, wohingegen das DNAzyme hgd40 die GATA-3 Expression auch in vivo inhibiert. Die spezifische Inhibition der GATA-3 Expression in vivo durch das DNAzyme hgd40 stellt somit ein effektives therapeutisches Werkzeug zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen dar.

d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel

10

Die Analyse verschiedener DNAzyme mit für GATA-3 spezifischer Substratbindedomäne zeigt, dass DNAzyme hgd40 die GATA-3 Expression in vivo spezifisch inhibiert und als spezifische Ribonukleinsäure zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels geeignet ist. Dazu wird hgd40 (5'-GTGGATGGAggctagctacaacgaGTCTTGGAG) oder mit hgd40 transfizierte Zellen in einer pharmazeutischen Komposition mit einem pharmazeutisch akzeptablen Carrier beispielsweise Liposome oder bioabbaubare Polymere versehen.

Alternativ zu den DNAzymen wird zur spezifischen Inhibition der GATA-3 Expression und zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels der Einsatz von zu siRNA vorgeschlagen.

Vorzugsweise wird siRNA zur Inhibition von Maus und humanem GATA-3 eingesetzt. Die Herstellung der siRNA ist dem Fachmann bekannt und in der Literatur beschrieben. Beispiele für siRNA Sequenzen sind unten aufgeführt:

Quelle	Nukleinsäuresequenzen
Maus GATA-3	Sense-Strang: CAUCGAUGGUCAAGGCAACdTdT Antisense-Strang: GUUGCCUUGACCAUCGAUGdTdT
Humane GATA-3 Sequenz 1	Sense-Strang: CAUCGACGGUCAAGGCAACdTdT Antisense-Strang: GUUGCCUUGACCGUCGAUGdTdT

Humane GATA-3 Sequenz 2	Sense-Strang: AAGAGUGCCUCAAGUACCAAdTdT Antisense-Strang: UGGUACUUGAGGCACUCUdTdT
Humane GATA-3 Sequenz 3	Sense-Strang: AGCUUCACAAUAUUAACAGdTdT Antisense-Strang: CUGUUAUAUUGUGAAGCUdTdT
Humane GATA-3 Sequenz 4	Sense-Strang: UGACUCACUGGAGGACUUCdTdT Antisense-Strang: GAAGUCCUCCAGUGAGUCAdTdT

Beispiel 2: DNAzyme gegen T-bet

- 5 a) Identifikation von Ribonukleinsäure Molekülen, deren Expression in einer Zielzelle sich im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet

Die Identifikation erfolgt nach dem oben beschriebenen Vorgehen.

- Die Expression von T-bet in der Zielzelle (Th1-Zelle) unterscheidet sich im Vergleich zur Expression in einer Kontrollzelle (Th0-Zelle).
- 10

b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren

- 15 Die Identifikation von Schnittstellen zur Spaltung von T-bet erfolgt wie für GATA-3 beschrieben.

Figur 7 zeigt den erfindungsgemäßen Pool td1-td78 an spezifischen DNAzymen gegen T-bet mRNA. Die DNAzyme weisen eine Gesamtlänge von 33 Nukleotiden auf, wobei die zentrale katalytische Domäne aus 15 Nukleotiden (in kleingeschriebenen Buchstaben) der katalytischen Domäne des bekannten 10-23 DNAzyme (Figur 2) entspricht. Diese katalytische Domäne wird von zwei, aus jeweils 9 Nukleotiden bestehenden rechten und linken Substratbindungsdomäne (in großgeschriebenen Buchstaben) flankiert. Die Nukleotidsequenz der rechten und linken Substratbindungsdomäne ist unterschiedlich und variiert bei den DNAzymen

20

td1 bis td78, so dass eine unterschiedlich spezifische Bindung mittels Watson-Crick Paarung an die T-bet mRNA erfolgt.

Da aus der Literatur bekannt ist, dass DNAzyme die Ziel-mRNA an Purin-Uracil-Bindungen effektiver spalten als Purin-Cytosin-Bindungen, werden vorzugsweise

- 5 DNAzyme konstruiert, die an Purin-Uracil-Bindungen spalten.

Das in Figur 2 gezeigte Modell kann in seiner Funktionsweise auf die Bindung der DNAzyme td1 bis td78 an T-bet mRNA übertragen werden.

Die DNAzyme td1 bis td78 werden für in vitro Versuche unmodifiziert eingesetzt, für Versuche in Zellkultur mit für GATA-3 genannten Modifikationen versehen.

10

Zur Darstellung der Spaltungseigenschaften der DNAzyme und funktionellen Inaktivierung der Ziel mRNA der T-bet mRNA erfolgt in vitro Transkription der T-bet-mRNA aus humanem EDTA Vollblut mittels QIAamp-RNA-Blood-Mini-Kit (Qiagen, Deutschland) nach Herstellerangaben.

- 15 Figur 8 zeigt die Nukleotidsequenz von humanem T-bet, wie es der Datenbankeinträgen [PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Nucleotide>)] Nr.: NM_013351, Sequenz 1 zu entnehmen ist.

- Die reverse Transkription erfolgt mit dem Forward-Primer CGGCCCGCTGGA-GAGGAAGC und Reverse-Primer CACACACCCACACACAACC nach Standard-
- 20 vorschritt (ThermoScript von Invitrogen), wobei ein PCR-Produkt mit einer Länge von 2450 Nukleotiden amplifiziert wird. Dieses PCR-Produkt wird mittels Standardverfahren in das Plasmid pBluescript-SK (Stratagene) kloniert und zur Überprüfung sequenziert.

- Figur 8 zeigt einen Vergleich der Nukleinsäuresequenz von T-bet Nr.: NM_013351
- 25 (Sequenz 1) und sequenzierter Sequenz (Sequenz 2). Dabei zeigt sich, dass beide Sequenzen nicht vollkommen identisch sind, sondern einzelne Basen ausgetauscht sind. Die Nukleinsäuresequenz 2 von T-bet aus Figur 8 bildet in dieser Erfindung die Grundlage für die Konstruktion von DNAzymen gegen T-bet mRNA.

- 30 Figur 8 A zeigt die Nukleotidsequenz der Sequenz 1 des humanen T-bet-Gen aus Figur 8 und darin als graue Hinterlegung eingezeichnet jeweils zwei Nukleotide GT bzw. AT, zwischen denen weitere potentielle DNAzym-Schnittstellen liegen.

Die Herstellung von T-bet mRNA erfolgt nach Linearisierung des T-bet enthaltenen Plasmids pBluescript-SK durch Spaltung mit dem Restriktionsenzym *Xba I* (Fermentas) und durch in-vitro-Transkription nach Herstellerangaben (Ambion). T-bet mRNA liegt mit einer Länge von insgesamt 2550 Nukleotiden vor.

5

Die in vitro Spaltungsexperimente von T-bet mRNA mit den DNAsen (td1 bis td78) werden entsprechend den Angaben zu GATA-3 durchgeführt und analysiert. Figur 9 zeigt als Ergebnis der Gelelektrophorese die Spaltung der T-bet Ziel-mRNA mit modifizierten DNAsen [td54-M (Spur 3), td69-M (Spur 4), td70-M (Spur 5)]. Spur 2 enthält als Kontrolle T-bet Ziel-mRNA ohne DNase-Zugabe. Ein mitgeführter Längenstandard (Spur M) zeigt Bandengrößen von 2000 bp und 3000 bp. Pfeile zeigen auf A, die Bande mit dem Substrat (hier T-bet mRNA) und auf B eines der beiden Spaltprodukte (das andere Spaltprodukt ist auf dieser Abbildung nicht zu sehen).

15

Der Vergleich zwischen allen 78 DNAsen zeigt, dass td54, td69 und td70 besonders aktiv sind, die Modifikationen die Effektivität der DNase nicht herabsetzen.

Die folgende Tabelle zeigt die Einteilung der DNase td 1 bis td 78 gegen t-bet-3 mRNA in 4 Gruppen. Diese Gruppeneinteilung erfolgt aufgrund durchgeführter in-vitro Aktivitätstestungen der DNase gegen t-bet mRNA. Gruppe 1: hohe Spaltungsaktivität, Gruppe 2: mittlere Spaltungsaktivität, Gruppe 3: schwache Spaltungsaktivität und Gruppe 4: keine messbare Spaltungsaktivität.

20

Gruppe	td	Aktivität gegen t-bet mRNA
1	54, 69, 70	Hohe Spaltungsaktivität
2	21, 24, 28, 29, 30, 45, 71, 72, 77, 78	Mittlere Spaltungsaktivität
3	13, 19, 22, 23, 25, 27, 31, 32, 44, 46, 47, 48, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 65, 67, 68, 73, 74, 75	Schwache Spaltungsaktivität
4	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 26, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 49, 52, 59, 63, 64, 66, 76	Keine Spaltungsaktivität

25

c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen

Die DNAzyme td54, td69 und td70 werden mit und ohne die beschriebenen Modifikationen in Zielzellen verwendet. Die Angaben zur Transfektion von Jurkat E6.1

- 5 Zellen entsprechen denen zu dem Ausführungsbeispiel GATA-3.

Nach der Transfektion von Jurkat E6.1 Zellen wird die T-bet-mRNA Menge relativ zu GAPDH-mRNA Expression mittels Real-Time-PCR (LightCycler, Roche) quantitativ bestimmt, um Aussagen über die in vitro Effektivität der DNAzyme zu erhalten.

- 10 Für LightCycler-Analysen wird die RNA aus den Jurkat E6.1 Zellen mittels RNeasy Mini Kit (Qiagen, Deutschland) gereinigt und nachfolgend photometrisch normalisiert. Nach reverser Transkription mit SuperScript II (Gibco) laut Herstellerangaben, folgt die quantitative Analyse der T-bet- und GAPDH-mRNA im LightCycler. Das Gesamtvolumen für die PCR ist 20µl, darin enthalten sind 1µl DNA, je 1µl

- 15 (0,5µM) Sense- und Antisense-Primer sowie 10µl QuantiTect-SYBR-Green-PCR-Master-Mix (Qiagen, Deutschland). Die verwendeten PCR-Primer für T-bet sind: Sense 5'-CCCACCATGTCCTACTACCG-3'; Antisense 5'-GCAATCTCAGTCCACACCAA-3'. Die PCR-Primer für GAPDH sind: Sense 5'-TCTTCTTTTGCCTCGCCAG-3' und Antisense 5'-AGCCCCAGCCTTCTCCA-3'.

- 20 Die PCR Konditionen sind: Denaturierung (15min 95°C), Amplifikation (15sec 95°C, 25sec 59°C, 25sec 72°C von 50 Zyklen) dann Final-Extension 2min 72°C. Die anschließende Schmelzkurve wird folgendermaßen generiert: 0sec 95°C, 15sec 60°C dann wird die Temperatur in 0,2°C Schritten erhöht auf 97°C, gleichzeitig wird kontinuierlich die Fluoreszenz gemessen. Die Schmelzkurve dient der
25 internen Kontrolle, da alle PCR-Produkte eine spezifische Schmelztemperatur haben.

- SYBR-Green ist ein Fluoreszenzfarbstoff (enthalten im QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix), der an doppelsträngige DNA bindet. Wenn während der Extension die DNA verdoppelt wird, bindet SYBR-Green daran und generiert ein bindungsabhängiges Fluoreszenzsignal, welches vom LightCycler am Ende jeder Extension detektiert wird. Je höher die Menge an Ausgangsmaterial, desto früher wird die signifikante Erhöhung der Fluoreszenz detektiert. Die LightCycler Software stellt gesammelte Fluoreszenz-Intensitäten gegen die Zyklen graphisch dar.
- 30

In der Figur 10 sind T-bet- und GAPDH-mRNA LightCycler Amplifikationskurven nach der Behandlung von Jurkat E6.1 Zellen mit den DNAzyme td54m, td69m und td70m im Vergleich zu Nonsens-DNAzym behandelten, dargestellt.

- Der jeweilige „Crossing Point“ (Ct), definiert als der PCR-Zyklus, bei dem sich die
- 5 Fluoreszenz zum erstmals signifikant von der Hintergrund-Fluoreszenz unterscheidet, wird manuell mit der Fit-Point Methode der LightCycler Software bestimmt. Die relative Quantifizierung von T-bet- und GAPDH-mRNA in mit DNAzymen behandelten Zellen im Vergleich zu Nonsense-DNAzym behandelten Zellen wird nach der im User Bulletin #2 (ABI Prism 7700 Sequence detection System
- 10 User Bulletin #2 (2001) Relative quantification of gene expression <http://docs.appliedbiosystems.com/pebi/docs/04303859.pdf>) beschriebenen Anleitung durchgeführt. Dabei werden die Menge an T-bet-mRNA aus dem Kontrollversuch gleich 100% gesetzt. Die Daten der relativen Quantifizierung sind in der Figur 11 graphisch dargestellt.
- 15 Im Vergleich zur Nonsense-DNAzym Behandlung zeigt sich, dass das td69m-DNAzyme zu einer Suppression von 81,3% und das td70m-DNAzyme zu einer Suppression von 81,0% führt, wohingegen das td54m-DNAzym keinen suppressiven Effekt auf T-bet mRNA hat.
- Das bedeutet, dass das td54m-DNAzym in vivo nicht aktiv ist, wohingegen td69m-
- 20 und td70m-DNAzyme auch im zellulären Milieu die mRNA von T-bet inaktivieren. Die spezifische Reduktion der T-bet mRNA in vivo durch die DNAzyme td69m und td70m stellt somit ein effektives therapeutisches Werkzeug zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen dar.

25

d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel

- Die Analyse verschiedener DNAzyme mit für T-bet spezifischer Substratbindedomäne zeigt, dass DNAzyme td69 und td70 die T-bet Expression in vivo spezi-
- 30 fisch inhibieren und als spezifische Ribonukleinsäure zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels geeignet sind.

Dazu wird td69 (GGCAATGAAGgctagctacaacgaTGGGTTTCT) oder td70 (TCACGGCAAAGgctagctacaacgaGAACTGGGT) oder mit td69m bzw. td70m trans-
fizierte Zellen in einer pharmazeutischen Komposition mit einem pharmazeutisch
akzeptablen Carrier beispielsweise Liposome oder bioabbaubare Polymere ver-
5 sehen.

- Alternativ zu den DNAzymen wird zur spezifischen Inhibition der T-bet Expression
und zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-
spezifischen Arzneimittels der Einsatz von siRNA vorgeschlagen.
- 10 Vorzugsweise handelt es sich um siRNA zur Inhibition von humanem T-bet. Die
Herstellung der siRNA ist dem Fachmann bekannt und in der Literatur beschrie-
ben. Ein Beispiel für siRNA Sequenzen:

Quelle	Nukleinsäuresequenzen
Human T-bet	Sense-Strang: UCAGCACCAGACAGAGAUGdTdT Antisense-Strang: CAUCUCUGUCUGGUGCUGAdTdT

- 15 Dem Fachmann ist ersichtlich, dass mit dem Wissen der vorliegenden Erfindung
auch leicht spezifische DNAzyme bzw. siRNAs als Arzneimittel bei chronisch ent-
zündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen herstellbar sind, die ge-
gen weitere Transkriptionsfaktoren gerichtet sind, die eine Rolle bei der Differen-
zierung zu TH1- beziehungsweise TH2-Zellen spielen beispielsweise STAT4,
20 STAT5a, STAT1, c-Rel, CREB2, ATF-2, ATF-2, Hlx, IRF-1, c-Maf, NFAT, NIP45,
AP1, Mel-18, SKAT-2, CTLA-4 oder die gegen weitere Faktoren der Signaltrans-
duktionswege zur Differenzierung und/oder Expression von Zytokinen gerichtet
sind, beispielsweise Src kinase, Tec kinase, Rlk (Txk im Menschen), Itk, Tec,
RIBP, PLC γ , MAP kinase, ERK, JNK, P38, MKK, MKK1, MKK2, MKK3, MKK4,
25 MKK6, MKK7, Rac2, GADD45, GADD45 β , GADD45 γ , SOCS, CIS, SOCS1,
SOCS2, SOCS3, JAK, JAK1, JAK3, NIP45.

Diese Proteine weisen eine Expression auf, die in einer Zielzelle im Vergleich zur
Expression einer Kontrollzelle erhöht ist.

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels,
5 gekennzeichnet durch die Schritte,
a) Identifikation von Ribonukleinsäure-Molekülen, deren Expression sich in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle unterscheidet
b) Design von spezifischen Ribonukleinsäure-Molekülen, die an Ribonukleinsäure Moleküle aus Schritt a) binden und sie funktionell inaktivieren
10 c) Einbringen der spezifischen Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt b) in Zielzellen
d) Formulierung der spezifischen Ribonukleinsäure-Moleküle aus Schritt b) und/oder einer Zielzelle aus Schritt c) in einem Arzneimittel
15
2. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Zielzelle eine Zelle ist, die Transkriptionsfaktoren und/oder Hormone und/oder Zytokine und/oder Wachstumsfaktoren sezerniert und/oder charakteristische Oberflächenrezeptoren aufweist.
20
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Kontrollzelle eine gesunde Zelle des Zielgewebes oder eine typgleiche Zelle aus anderen Kompartimenten desselben Patienten ist.
25
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass Ribonukleinsäure-Moleküle isoliert werden, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht ist.
- 30 5. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Ribonukleinsäure-Moleküle, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht ist, ausgewählt ist aus STAT4, STAT5a, STAT1, c-Rel, CREB2, ATF-2, Hlx, IRF-1, c-Maf,

NFAT, NIP45, AP1, Mel-18, SKAT-2, CTLA-4, Src kinase, Tec kinase, Rlk (Txk im Menschen), Itk, Tec, RIBP, PLC γ , MAP kinase, ERK, JNK, P38, MKK, MKK1, MKK2, MKK3, MKK4, MKK6, MKK7, Rac2, GADD45, GADD45 β , GADD45 γ , SOCS, CIS, SOCS1, SOCS2, SOCS3, JAK, JAK1, JAK3, NIP45 mRNA sind.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, dass die Ribonukleinsäure-Moleküle, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht ist, GATA-3 mRNA sind.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die Ribonukleinsäure-Moleküle, deren Expression in einer Zielzelle im Vergleich zur Expression einer Kontrollzelle erhöht sind T-bet mRNA ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die spezifischen Ribonukleinsäure Moleküle, die an GATA-3 mRNA binden und sie funktionell inaktivieren RNA-inaktivierende-DNA-Enzyme (DNAzyme) oder Small-Interfering-RNA (siRNA) sind.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1 gekennzeichnet dadurch dass die spezifischen Ribonukleinsäure Molekülen, die an T-bet mRNA binden und sie funktionell inaktivieren RNA-inaktivierende-DNA-Enzyme (DNAzyme) oder Small-Interfering-RNA (siRNA) sind.
10. DNAzyme, das spezifisch GATA-3 mRNA spaltet, bestehend aus
 - einer katalytischen Domäne mit der Nukleotidsequenz GGCTAGCTA-CAACGA, die mRNA an jeder Purin:Pyrimidin Schnittstelle schneidet, an der sie gebunden ist
 - einer rechten Substratbindedomäne, die sich am 3'-Ende der katalytischen Domäne anschließt und
 - einer linken Substratbindedomäne, die sich am 5'-Ende der katalytischen Domäne anschließt,

wobei die beiden Substratbindedomänen jeweils komplementär zu zwei Regionen der GATA-3 mRNA sind, so dass sie mit der mRNA hybridisieren.

5 11. DNAzym, gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es die Sequenz hgd 40 GTGGATGGA GGCTAGCTACAA CGAGTCTTGGAG hat.

10 12. DNAzym, das spezifisch T-bet mRNA spaltet, bestehend aus
- einer katalytischen Domäne mit der Nukleotidsequenz GGCTAGCTACAA
CAACGA, die mRNA an jeder Purin:Pyrimidin Schnittstelle schneidet,
an der sie gebunden ist
- einer rechten Substratbindedomäne, die sich am 3'-Ende der katalyti-
schen Domäne anschließt und
15 - einer linken Substratbindedomäne, die sich am 5'-Ende der katalyti-
schen Domäne anschließt,
wobei die beiden Substratbindedomänen jeweils komplementär zu zwei
Regionen der T-bet mRNA sind, so dass sie mit der mRNA hybridisie-
ren.

20 13. DNAzym, gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass es die
Sequenzen td69 GGCAATGAA GGCTAGCTACAACGA TGGGTTTCT
oder td70 TCACGGCAA GGCTAGCTACAACGA GAACTGGGT hat.

25 14. DNAzym, gemäß der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekenn-
zeichnet, dass sie modifiziert sind.

30 15. DNAzym, gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Modi-
fikation ein inverses Thymidin am 3'-Ende und /oder eine FAM-
Markierung am 5'-Ende ist.

16. Arzneimittel enthaltend ein DNAzym gemäß der Ansprüche 10 bis 15
und einen pharmazeutisch akzeptablen Carrier.

17. Arzneimittel gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutisch akzeptablen Carrier aus der Gruppe der Liposome und bioabbaubaren Polymeren stammt.

5

18. Verwendung eines DNAzym-haltigen Arzneimittels gemäß der vorangegangenen Ansprüche zur Behandlung von chronischen Entzündungen und Autoimmunerkrankungen.

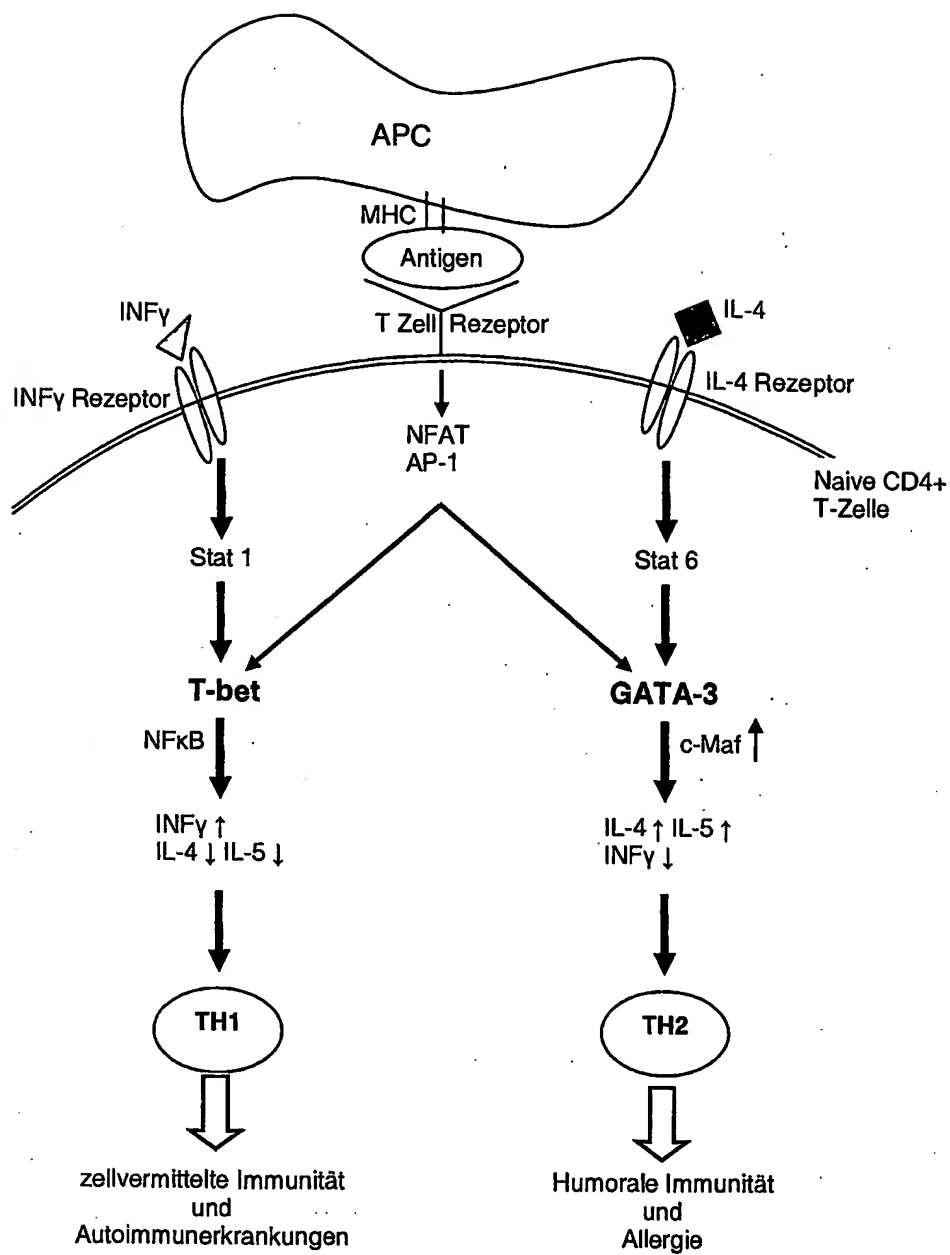


Fig. 1

Fig. 3

Name	DNAzyme Sequenz
hgd1	5'-TCGGTCAGAggctagctacaacgaTGGTTGCT-3'
hgd2	5'-GGCGTACGAggctagctacaacgaCTGCTCGGT-3'
hgd3	5'-GGCGGCGTAggctagctacaacgaGACCTGCTC-3'
hgd4	5'-CTCGGGTCAggctagctacaacgaCTGGGTAGC-3'
hgd5	5'-TCCTCTGCAggctagctacaacgaCGGGGTCCT-3'
hgd6	5'-ACTCTGCAAggctagctacaacgaTCTGCGAGC-3'
hgd7	5'-GGGCGACGAggctagctacaacgaTCTGCAATT-3'
hgd8	5'-AAGGGGCGAggctagctacaacgaGACTCTGCA-3'
hgd9	5'-AAAACGGGAggctagctacaacgaCAGGTTGTA-3'
hgd10	5'-AGAATAAAAggctagctacaacgaGGGACCAGG-3'
hgd11	5'-ATGGCAGAAggctagctacaacgaAAAACGGGA-3'
hgd12	5'-AACTGGGTAggctagctacaacgaGGCAGAATA-3'
hgd13	5'-ATCCAAAAAggctagctacaacgaTGGGTATGG-3'
hgd14	5'-AGGGGAAGAggctagctacaacgaAAAAATCCA-3'
hgd15	5'-TTTTAAAAAggctagctacaacgaTATCTTGGA-3'
hgd16	5'-GTGGGGGGAggctagctacaacgaGGGAAGGCT-3'
hgd17	5'-GTTGAATGAggctagctacaacgaTTGCTTTCG-3'
hgd18	5'-GTCGTTGAAggctagctacaacgaGATTTGCTT-3'
hgd19	5'-GGCCCGGAAggctagctacaacgaCCGCGCGCG-3'
hgd20	5'-TCACCTCCAggctagctacaacgaGGCCTCGGC-3'
hgd21	5'-CCGCCGTCAggctagctacaacgaCTCCATGGC-3'
hgd22	5'-GGTGGCTCAggctagctacaacgaCCAGCGCGG-3'
hgd23	5'-CGTTGAGCAggctagctacaacgaGGCGGGGTG-3'
hgd24	5'-CCGCGTCCAggctagctacaacgaGTAGGAGTG-3'
hgd25	5'-CAGCGGGTAggctagctacaacgaTGCGCCGCG-3'
hgd26	5'-GCACATCCAggctagctacaacgaCTCCTCCGG-3'
hgd27	5'-AAAAGCACAggctagctacaacgaCCACCTCCT-3'
hgd28	5'-TAAAAAGCAggctagctacaacgaATCCACCTC-3'
hgd29	5'-GACCGTCGAggctagctacaacgaGTTAAAAAG-3'
hgd30	5'-TTGCCTTGAggctagctacaacgaCGTCGATGT-3'
hgd31	5'-AGGGCGGGAggctagctacaacgaGTGGTTGCC-3'
hgd32	5'-TGGCCCTGAggctagctacaacgaCGAGTTTCC-3'
hgd33	5'-ACCTCTGCAggctagctacaacgaCGTGGCCCT-3'
hgd34	5'-CGGAGGGTAggctagctacaacgaCTCTGCACC-3'
hgd35	5'-GGCGGCACAggctagctacaacgaCTGGCTCCC-3'
hgd36	5'-CGGGCGGCAggctagctacaacgaACCTGGCTC-3'
hgd37	5'-AGGGATCCAggctagctacaacgaGAAGCAGAG-3'
hgd38	5'-GGGTAGGGAggctagctacaacgaCCATGAAGC-3'
hgd39	5'-GGGCTGAGAggctagctacaacgaTCCAGGGGG-3'
hgd40	5'-GTGGATGGAggctagctacaacgaGTCTTGAG-3'
hgd41	5'-CGTGGTGGAggctagctacaacgaGGACGTCTT-3'
hgd42	5'-GGGGGTAGAggctagctacaacgaGGAGAGGGG-3'
hgd43	5'-GGAGGAGGAggctagctacaacgaGAGGCCGGG-3'
hgd44	5'-GCCCCCGAggctagctacaacgaAAGGAGGAG-3'
hgd45	5'-CCGGGGAGAggctagctacaacgaGTCCTTCGG-3'
hgd46	5'-GGACAGCGAggctagctacaacgaGGGTCCGGG-3'
hgd47	5'-TGGGGTGGAggctagctacaacgaAGCGATGGG-3'
hgd48	5'-CTTGAGGCAggctagctacaacgaTCTTTCTCG-3'
hgd49	5'-CACCTGGTAggctagctacaacgaTTGAGGCAC-3'

Name	DNAzyme Sequenz
hgd50	5'-GCAGGGGCAGgctagctacaacgaCTGGTACTT-3'
hgd51	5'-CCAGCTTCAGgctagctacaacgaGCTGTCGGG-3'
hgd52	5'-GTGGGACGAGgctagctacaacgaTCCAGCTTC-3'
hgd53	5'-GGAGTGGGAGgctagctacaacgaGACTCCAGC-3'
hgd54	5'-ATGCTGCCAGgctagctacaacgaGGGAGTGGG-3'
hgd55	5'-GGGCGGTCAGgctagctacaacgaGCTGCCACG-3'
hgd56	5'-GAGGCTCCAGgctagctacaacgaCCAGGGCGG-3'
hgd57	5'-GTGGGTCGAGgctagctacaacgaGAGGAGGCT-3'
hgd58	5'-AGGTGGTGAGgctagctacaacgaGGGGTGGTG-3'
hgd59	5'-ACTCGGGCAGgctagctacaacgaGTAGGGCGG-3'
hgd60	5'-GGAGCTGTAGgctagctacaacgaTCGGGCACG-3'
hgd61	5'-GGACTTGCAGgctagctacaacgaCCGAAGCCG-3'
hgd62	5'-GGGCCTGGAGgctagctacaacgaTTGCATCCG-3'
hgd63	5'-TGTGCTGGAGgctagctacaacgaCGGGCCTTG-3'
hgd64	5'-GTTACACAGgctagctacaacgaTCCCTGCCT-3'
hgd65	5'-CAGTTCACAGgctagctacaacgaACTCCCTGC-3'
hgd66	5'-CACAGTTCAGgctagctacaacgaACACTCCCT-3'
hgd67	5'-GTTGCCCCAGgctagctacaacgaAGTTCACAC-3'
hgd68	5'-TCGCCGCCAGgctagctacaacgaAGTGGGGTC-3'
hgd69	5'-CCCGTGCCAGgctagctacaacgaCTCGCCGCC-3'
hgd70	5'-GGCGTTGCAGgctagctacaacgaAGGTAGTGT-3'

Fig. 4

Multiple Sequence Alignments GATA-3

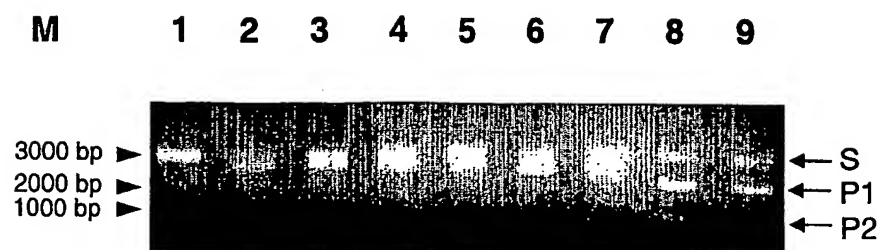
Sequenz_1	1	GGCGCCGTCCTTGATAC TTT CAGAAAGAAATGCATTCCCTGTAAAAAATACT	60
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	1	GGCGCCGTCCTTGATAC TTT CAGAAAGAAATGCATTCCCTGTAAAAAATAAT	60
Sequenz_1	61	GA-GAGAGGAGAGAGAGAGAAGAAGAGAGAGACGGAGGGAGAGCGAGACAGAGCG	119
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	61	ACTGAGAGAGGAGAGAGAGAGAAGAAGAGAGAGACGGAGGGAGAGCGAGACAGAGCG	120
Sequenz_1	120	AGCAACGCAATCTGAC CGAGCAGGTCTGACGCCGCCCTCCTCCTCTCTGCTCTTC	179
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	121	AGCAACGCAATCTGAC CGAGCAGGTCTGACGCCGCCCTCCTCCTCTCTGCTCTTC	180
Sequenz_1	180	GCTACCCAGGTGACCCGAGGAGGGACTCCGCCTCCGAGCGGCTGAGGACCCCGGTGCAGA	239
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	181	GCTACCCAGGTGACCCGAGGAGGGACTCCGCCTCCGAGCGGCTGAGGACCCCGGTGCAGA	240
Sequenz_1	240	GGAGCCTGGCTCGCAGAAATGCAGAGTCGTCGCCCTTTTACAACCTGGTCCCGTTTTA	299
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	241	GGAGCCTGGCTCGCAGAAATGCAGAGTCGTCGCCCTTTTACAACCTGGTCCCGTTTTA	300
Sequenz_1	300	TTCTGCCGTACCCAGT TTTTGGATTTTGTCTTCCCTTCTTCTTTGCTAAACGACCC	359
Sequenz_2	****	-----	****
Sequenz_3	301	TTCTGCCGTACCCAGT TTTTGGATTTTGTCTTCCCTTCTTCTTTGCTAAACGACCC	360
Sequenz_1	360	CTCCAAGATAATTTTAAAAAACCTTCTCCTTTGCTCACCTTTGCTTCCAGCCTTCCCA	419
Sequenz_2	1	-----TCCAGCCTTCCCA	14
Sequenz_3	361	CTCCAAGATAATTTTAAAAAACCTTCTCCTTTGCTCACCTTTGCTTCCAGCCTTCCCA	420
Sequenz_1	420	TCCCCCACCAGAAAGCAAAATCATTCACGACCCCGACCTCCGACGGCAGGAGCCCCC	479
Sequenz_2	15	TCCCCCACCAGAAAGCAAAATCATTCACGACCCCGACCTCCGACGGCAGGAGCCCCC	74
Sequenz_3	421	TCCCCCACCAGAAAGCAAAATCATTCACGACCCCGACCTCCGACGGCAGGAGCCCCC	480
Sequenz_1	480	GACCTCCAGGCGGAC CGCCTTCCCTCCCGCGCGGGTTCCGGGCCCGCGAGAGGGC	539
Sequenz_2	75	GACCTCCAGGCGGAC CGCCTTCCCTCCCGCGCGGGTTCCGGGCCCGCGAGAGGGC	133
Sequenz_3	481	GACCTCCAGGCGGAC CGCCTTCCCTCCCGCGCGGGTTCCGGGCCCGCGAGAGGGC	540
Sequenz_1	540	GCGAGCAGCCGAGG CCAATGGAGGTGACGGCGGACCGCGCTGGGTGAGCCACCAC	599
Sequenz_2	134	GCGAGCAGCCGAGG CCAATGGAGGTGACGGCGGACCGCGCTGGGTGAGCCACCAC	193
Sequenz_3	541	GCGAGCAGCCGAGG CCAATGGAGGTGACGGCGGACCGCGCTGGGTGAGCCACCAC	600
Sequenz_1	600	CACCCCGCGTGCTCA ACGGGCAGCACCCGGACACGCACCACCCGGGCTCAGCCACTCC	659
Sequenz_2	194	CACCCCGCGTGCTCA ACGGGCAGCACCCGGACACGCACCACCCGGGCTCAGCCACTCC	253
Sequenz_3	601	CACCCCGCGTGCTCA ACGGGCAGCACCCGGACACGCACCACCCGGGCTCAGCCACTCC	660
Sequenz_1	660	TACATGGACGCGGCGC AGTACCCGCTGCCGGAGGAGGTGGATGTGCTTTTAAACATCGAC	719
Sequenz_2	254	TACATGGACGCGGCGC AGTACCCGCTGCCGGAGGAGGTGGATGTGCTTTTAAACATCGAC	313
Sequenz_3	661	TACATGGACGCGGCGC AGTACCCGCTGCCGGAGGAGGTGGATGTGCTTTTAAACATCGAC	720
Sequenz_1	720	GGTCAAGGCAACCACG TCCCGCCTACTACGAAACTCGGTCAAGGCCACGGTGCAGAGG	779
Sequenz_2	314	GGTCAAGGCAACCACG TCCCGCCTACTACGAAACTCGGTCAAGGCCACGGTGCAGAGG	373
Sequenz_3	721	GGTCAAGGCAACCACG TCCCGCCTACTACGAAACTCGGTCAAGGCCACGGTGCAGAGG	780
Sequenz_1	780	TACCCTCCGACCCACC ACGGGAGCCAGGTGTGCCGCCGCTCTGCTTCATGGATCCCTA	839
Sequenz_2	374	TACCCTCCGACCCACC ACGGGAGCCAGGTGTGCCGCCGCTCTGCTTCATGGATCCCTA	433
Sequenz_3	781	TACCCTCCGACCCACC ACGGGAGCCAGGTGTGCCGCCGCTCTGCTTCATGGATCCCTA	840
Sequenz_1	840	CCCTGGCTGGACGGCG GCAAAGCCCTGGGACGCCACCACCGCCTCCCCCTGGAATCTC	899
Sequenz_2	434	CCCTGGCTGGACGGCG GCAAAGCCCTGGGACGCCACCACCGCCTCCCCCTGGAATCTC	493
Sequenz_3	841	CCCTGGCTGGACGGCG GCAAAGCCCTGGGACGCCACCACCGCCTCCCCCTGGAATCTC	900
hgd40			
Sequenz_1	900	AGCCCCCTCTCCAAGA CGTCCATCCACACGGCTCCCCGGGGCCCCCTCTCCGTCTACCCC	959
Sequenz_2	494	AGCCCCCTCTCCAAGA CGTCCATCCACACGGCTCCCCGGGGCCCCCTCTCCGTCTACCCC	553
Sequenz_3	901	AGCCCCCTCTCCAAGA CGTCCATCCACACGGCTCCCCGGGGCCCCCTCTCCGTCTACCCC	960
Sequenz_1	960	CCGGCCTCGTCTCTCT CTTGTGCGGGGGCCACGCCAGCCCGCACCTTTCACCTTCCCG	1019
Sequenz_2	554	CCGGCCTCGTCTCTCT CTTGTGCGGGGGCCACGCCAGCCCGCACCTTTCACCTTCCCG	613
Sequenz_3	961	CCGGCCTCGTCTCTCT CTTGTGCGGGGGCCACGCCAGCCCGCACCTTTCACCTTCCCG	1020
Sequenz_1	1020	CCCACCCCGCCGAAGG ACGTCTCCCGGACCCATCGCTGTCCACCCAGGCTCGGCCGGC	1079
Sequenz_2	614	CCCACCCCGCCGAAGG ACGTCTCCCGGACCCATCGCTGTCCACCCAGGCTCGGCCGGC	673
Sequenz_3	1021	CCCACCCCGCCGAAGG ACGTCTCCCGGACCCATCGCTGTCCACCCAGGCTCGGCCGGC	1080

Sequenz_1	1080	TCGGCCCGGCAGGACGAGAAAAGTGCCTCAAGTACCAGGTGCCCTGCCCGACAGCATG	1139
Sequenz_2	674	TCGGCCCGGCAGGACGAGAAAAGTGCCTCAAGTACCAGGTGCCCTGCCCGACAGCATG	733
Sequenz_3	1081	TCGGCCCGGCAGGACGAGAAAAGTGCCTCAAGTACCAGGTGCCCTGCCCGACAGCATG	1140
Sequenz_1	1140	AAGCTGGAGTCGTCCC ACTCCCGTGGCAGCATGACCGCCCTGGGTGGAGCCTCCTCGTCG	1199
Sequenz_2	734	AAGCTGGAGTCGTCCC ACTCCCGTGGCAGCATGACCGCCCTGGGTGGAGCCTCCTCGTCG	793
Sequenz_3	1141	AAGCTGGAGTCGTCCC ACTCCCGTGGCAGCATGACCGCCCTGGGTGGAGCCTCCTCGTCG	1200
Sequenz_1	1200	ACCCACCACCCCATCA CCACCTACCCGCCCTACGTGCCCGAGTACAGCTCCGGACTCTTC	1259
Sequenz_2	794	ACCCACCACCCCATCA CCACCTACCCGCCCTACGTGCCCGAGTACAGCTCCGGACTCTTC	853
Sequenz_3	1201	ACCCACCACCCCATCA CCACCTACCCGCCCTACGTGCCCGAGTACAGCTCCGGACTCTTC	1260
Sequenz_1	1260	CCCCCAGCAGCCTGC TGGGCGGCTCCCCACCGGCTTCGGATGCAAGTCCAGGCCCAAG	1319
Sequenz_2	854	CCCCCAGCAGCCTGC TGGGCGGCTCCCCACCGGCTTCGGATGCAAGTCCAGGCCCAAG	913
Sequenz_3	1261	CCCCCAGCAGCCTGC TGGGCGGCTCCCCACCGGCTTCGGATGCAAGTCCAGGCCCAAG	1320
Sequenz_1	1320	GCCCGGTCCAGCACAG AAGGCAGGGAGTGTGTGAAGTGTGGGCAACCTCGACCCCACTG	1379
Sequenz_2	914	GCCCGGTCCAGCACAG ---GCAGGGAGTGTGTGAAGTGTGGGCAACCTCGACCCCACTG	970
Sequenz_3	1321	GCCCGGTCCAGCACAG AAGGCAGGGAGTGTGTGAAGTGTGGGCAACCTCGACCCCACTG	1380
Sequenz_1	1380	TGGCGGCAGATGGCA CGGGACACTACCTGTGCAACGCCTGCGGGCTCTATCACAAAATG	1439
Sequenz_2	971	TGGCGGCAGATGGCA CGGGACACTACCTGTGCAACGCCTGCGGGCTCTATCACAAAATG	1030
Sequenz_3	1381	TGGCGGCAGATGGCA CGGGACACTACCTGTGCAACGCCTGCGGGCTCTATCACAAAATG	1440
Sequenz_1	1440	AACGGACAGAACCGGC CCCTCATTAAGCCCAAGCGAAGGCTGTCTGCAGCCAGGAGAGCA	1499
Sequenz_2	1031	AACGGACAGAACCGGC CCCTCATTAAGCCCAAGCGAAGGCTGTCTGCAGCCAGGAGAGCA	1090
Sequenz_3	1441	AACGGACAGAACCGGC CCCTCATTAAGCCCAAGCGAAGGCTGTCTGCAGCCAGGAGAGCA	1500
Sequenz_1	1500	GGGACGTCTGTGCGA ACTGTGACACCACCACAACCACTCTGGAGGAGGAATGCCAAT	1559
Sequenz_2	1091	GGGACGTCTGTGCGA ACTGTGACACCACCACAACCACTCTGGAGGAGGAATGCCAAT	1150
Sequenz_3	1501	GGGACGTCTGTGCGA ACTGTGACACCACCACAACCACTCTGGAGGAGGAATGCCAAT	1560
Sequenz_1	1560	GGGACCCCTGTCTGCA ATGCCTGTGGGCTCTACTACAAGCTTCACAATATTAAACAGACC	1619
Sequenz_2	1151	GGGACCCCTGTCTGCA ATGCCTGTGGGCTCTACTACAAGCTTCACAATATTAAACAGACC	1210
Sequenz_3	1561	GGGACCCCTGTCTGCA ATGCCTGTGGGCTCTACTACAAGCTTCACAATATTAAACAGACC	1620
Sequenz_1	1620	CTGACTATGAAGAAGG AAGGCATCCAGACCAGAAACCGAAAAATGTCTAGCAAATCCAAA	1679
Sequenz_2	1211	CTGACTATGAAGAAGG AAGGCATCCAGACCAGAAACCGAAAAATGTCTAGCAAATCCAAA	1270
Sequenz_3	1621	CTGACTATGAAGAAGG AAGGCATCCAGACCAGAAACCGAAAAATGTCTAGCAAATCCAAA	1680
Sequenz_1	1680	AAGTGCAAAAAAGTGC ATGACTCACTGGAGGACTTCCCCAAGAACAGCTCGTTTAACCCG	1739
Sequenz_2	1271	AAGTGCAAAAAAGTGC ATGACTCACTGGAGGACTTCCCCAAGAACAGCTCGTTTAACCCG	1330
Sequenz_3	1681	AAGTGCAAAAAAGTGC ATGACTCACTGGAGGACTTCCCCAAGAACAGCTCGTTTAACCCG	1740
Sequenz_1	1740	GCCGCCCTCTCCAGAC ACATGTCCCTCCCTGAGCCACATCTCGCCCTTCAGCCACTCCAGC	1799
Sequenz_2	1331	GCCGCCCTCTCCAGAC ACATGTCCCTCCCTGAGCCACATCTCGCCCTTCAGCCACTCCAGC	1390
Sequenz_3	1741	GCCGCCCTCTCCAGAC ACATGTCCCTCCCTGAGCCACATCTCGCCCTTCAGCCACTCCAGC	1800
Sequenz_1	1800	CACATGCTGACCACGC CCACGCCGATGCAACCCGCCATCCAGCCTGTCTTTGGACACAC	1859
Sequenz_2	1391	CACATGCTGACCACGC CCACGCCGATGCAACCCGCCATCCAGCCTGTCTTTGGACACAC	1450
Sequenz_3	1801	CACATGCTGACCACGC CCACGCCGATGCAACCCGCCATCCAGCCTGTCTTTGGACACAC	1860
Sequenz_1	1860	CACCCCTCCAGCATGG TCACCGCCATGGGTTAGAGCCCTGCTCGATGCTCAGGGGCCCC	1919
Sequenz_2	1451	CACCCCTCCAGCATGG TCACCGCCATGGGTTAGAGCCCTGCTCGATGCTCAGGGGCCCC	1510
Sequenz_3	1861	CACCCCTCCAGCATGG TCACCGCCATGGGTTAGAGCCCTGCTCGATGCTCAGGGGCCCC	1920
Sequenz_1	1920	CAGCGAGAGTCCCTGC AGTCCCTTTTCGACTTGCAATTTTTCAGGAGCAGTATCATGAAGC	1979
Sequenz_2	1511	CAGCGAGAGTCCCTGC AGTCCCTTTTCGACTTGCAATTTTTCAGGAGCAGTATCATGAAGC	1570
Sequenz_3	1921	CAGCGAGAGTCCCTGC AGTCCCTTTTCGACTTGCAATTTTTCAGGAGCAGTATCATGAAGC	1980
Sequenz_1	1980	CTAAACGCGATGGATA TATGTTTTTGAAGGCAGAAAGCAAAATTATGTTTGCCACTTTGC	2039
Sequenz_2	1571	CTAAACGCGATGGATA TATGTTTTTGAAGGCAGAAAGCAAAATTATGTTTGCCACTTTGC	1630
Sequenz_3	1981	CTAAACGCGATGGATA TATGTTTTTGAAGGCAGAAAGCAAAATTATGTTTGCCACTTTGC	2040
Sequenz_1	2040	AAAGGAGCTCACTGTG GTGCTGTGTTCACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA	2099
Sequenz_2	1631	AAAGGAGCTCACTGTG GTGCTGTGTTCACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA	1690
Sequenz_3	2041	AAAGGAGCTCACTGTG GTGCTGTGTTCACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA	2100

Sequenz_1	2100	AGCCATTCTGACTCAT ATCCCTATTTAACAGGGTCTCTAGTGTGTGAAAAAAAAA-T	2158
Sequenz_2	1691	AGCCATTCTGACTCAT ATCCCTATTTAACAGGGTCTCTAGTGTGTGAAAAAAAAAAT	1750
Sequenz_3	2101	AGCCATTCTGACTCAT ATCCCTATTTAACAGGGTCTCTAGTGTGTGAAAAAAAAAAT	2160
Sequenz_1	2159	GCTGAACATTGCATAT AACTTATATTGTAAGAAATACTGTACAATGACTTTATTGCATCT	2218
Sequenz_2	1751	CCTGAACATTGCATAT AACTTATATTGTAAGAAATACTGTACAATGACTTTATTGCATCT	1810
Sequenz_3	2161	GCTGAACATTGCATAT AACTTATATTGTAAGAAATACTGTACAATGACTTTATTGCATCT	2220
Sequenz_1	2219	GGGTAGCTGTAAGGCA TGAAGGATGCCAAGAAGTTTAAGGAATATGGGAGAAATAGTGTG	2278
Sequenz_2	1811	GGGTAGCTGTAAGGCA TGAAGGATGCCAAGAAGTTTAAGGAATATGGGAGAAATAGTGTG	1870
Sequenz_3	2221	GGGTAGCTGTAAGGCA TGAAGGATGCCAAGAAGTTTAAGGAATATGGGAGAAATAGTGTG	2280
Sequenz_1	2279	GAAATTAAGAAGAAAC TAGGTCTGATATTCAAATGGACAACTGCCAGTTTGTTCCTT	2338
Sequenz_2	1871	GAAATTAAGAAGAAAC TAGGTCTGATATTCAAATGGACAACTGCCAGTTTGTTCCTT	1930
Sequenz_3	2281	GAAATTAAGAAGAAAC TAGGTCTGATATTCAAATGGACAACTGCCAGTTTGTTCCTT	2340
Sequenz_1	2339	TCAC TGGCCACAGTTG TTTGATGCATTAAAAGAAAAATAAAAAAGAAAAAGAGAAAAAG	2398
Sequenz_2	1931	TCAC TGGCCACAGTTG TTTGATGCATTAAAAGAAAAATAAAAAAGAAAAAGAGAAAAAG	1990
Sequenz_3	2341	TCAC TGGCCACAGTTG TTTGATGCATTAAAAGAAAAATAAAAAAGAAAAAGAGAAAAAG	2399
Sequenz_1	2399	A-----	2399
Sequenz_2	1991	AAAAAAAAAGAAAAAA GTTGTAGGCGAATCATTTGTTCAAAGCTGTTGGCCCTCTGCAAA	2050
Sequenz_3	2400	AAAAAAAAAGAAAAAA GTTGTAGGCGAATCATTTGTTCAAAGCTGTTGGCC-TCTGCAAA	2458
Sequenz_1	****	-----	****
Sequenz_2	2051	GGAAATACCAGTTCTG GGCAATCAGTGTACCGTTCACCAGTTGCCATTGAGGGTTTCAG	2110
Sequenz_3	2459	GGAAATACCAGTTCTG GGCAATCAGTGTACCGTTCACCAGTTGCCATTGAGGGTTTCAG	2518
Sequenz_1	****	-----	****
Sequenz_2	2111	AGAGCCTTTTCTAGG CCTACATGCTTTGTGAACAAGTCCCTGTAATTGTTGTTGTATG	2170
Sequenz_3	2519	AGAGCCTTTTCTAGG CCTACATGCTTTGTGAACAAGTCCCTGTAATTGTTGTTGTATG	2578
Sequenz_1	****	-----	****
Sequenz_2	2171	TATAATTCAAAGCACC AAAATAAGAAAAGATGTAGATTATTTTCATCATATTATACAGAC	2230
Sequenz_3	2579	TATAATTCAAAGCACC AAAATAAGAAAAGATGTAGATTATTTTCATCATATTATACAGAC	2638
Sequenz_1	****	-----	****
Sequenz_2	2231	CGAACTGTTGTATAAA TTTATTTACTGCTAGTCTTAAGAACTGCTTCTTTGTTGTTT	2290
Sequenz_3	2639	CGAACTGTTGTATAAA TTTATTTACTGCTAGTCTTAAGAACTGCTTCTTTGTTGTTT	2698
Sequenz_1	****	-----	****
Sequenz_2	2291	GTTTCAATATTTTCCT TCTCTCTCAATTTTCGGTTGAATAAACTAGATTACATTACAGTTG	2350
Sequenz_3	2699	GTTTCAATATTTTCCT TCTCTCTCAATTTTCGG-----	2731
Sequenz_1	****	-----	****
Sequenz_2	2351	GCAAAAAAAAAAAAA	2365
Sequenz_3	****	-----	****

GGCGCCGTCTTGATACTTTAGAAAGAATGCATTCCCTGTAAAAA
AAAAAATACTGAGAGAGGGAGAGAGAGAGAAAGAGAGAGACGG
AGGGAGAGCGAGACAGAGCGAGCAACGCAATCTGACCGAGCAGGTCTGAC
GCCGCCGCTCCTCCTCTCTGCTCTTCGCTACCCAGGTGACCCGAGG
AGGGACTCCGCCTCCGAGCGGCTGAGGACCCCGGTGCAGAGGAGCCTGGC
TCGCAGAATTGCAGAGTCGTGCGCCCTTTTACAACCTGGTCCCGTTTTA
TTCTGCCATACCCAGTTTTTGGATTTTGTCTTCCCTTCTTCTTTGC
TAAACGACCCCTCCAAGATAATTTTAAAAAACCTTCTCCTTTGCTCACC
TTTGCTTCCGAGCTTCCCATCCCCCACCAGAAAGCAATCATTCAACGA
CCCCGACCCCTCCGACGGCAGGAGCCCCCGACCTCCAGCGGACCGCC
CTCCCTCCCCGCGCGGGTTCCGGGCGCGGAGAGGGCGGAGCACAG
CCGAGGCCATGGAGGTGACGGCGGACCAGCCGCGCTGGGTGAGCCACCAC
CACCCCGCGGTGCTCAACGGGCAGCACCCGACACGACCCACCCGGGCT
CAGCCACTCCTACATGGACGCGGCGCAGTACCCGCTGCCGGAGGAGGTGG
ATGTGCTTTTAAACATCGACGGTCAAGGCAACCAGTCCCGCCCTACTAC
GGAAACTCCGTCAGGGCCACGGTGCAGAGGTACCCTCCGACCCACACGG
GAGCCAGGTGTGCCGCCCGCTCTGCTTCATGGATCCCTACCCTGGCTGG
ACGGCGGCAAGCCCTGGGCAGCCACCACACCGCTCCCTTGAATCTC
AGCCCTTCTCCAAGACGTCCATCCACCAGGCTCCCGGGGCCCCCTCTC
CGTCTACCCCCGCGCTCGTCTCCTCCTTGTGCGGGGGCCACGCCAGCC
CGCACCTCTTACCTTCCCGCCACCCCGCCGAAGGACGTCTCCCGGAC
CCATCGCTGTCCACCCAGGCTCGGCCGGCTCGGCCGGCAGGACGAGAA
AGAGTGCCCTCAAGTACCAGGTGCCCTGCCGACAGCATGAAGCTGGAGT
CGTCCCACTCCCGTGGCAGCATGACCGCCCTGGGTGGAGCCTCCTCGTCG
ACCCACACCCCATCACCACCTACCCGCCCTACGTGCCGAGTACAGCTC
CGGACTCTTCCCCCAGCAGCCTGCTGGGCGGCTCCCCACCGGCTTCG
GATGCAAGTCCAGGCCAAGGCCCGGTCCAGCACAGAAGGCAGGGAGTGT
GTGAAGTGTGGGGCAACCTCGACCCCACTGTGGCGGCGAGATGGCACGGG
ACACTACCTGTGCAACGCCTGCGGGCTCTATCAAAAATGAACGGACAGA
ACCGGCCCTCAATAAGCCCAAGCGAAGGCTGTCTGCAGCCAGGAGAGCA
GGGACGTCTGTGCGAACTGTGAGACCACCACAACCACTCTGGAGGAG
GAATGCCAATGGGGACCTGTCTGCAATGCCTGTGGGCTCTACTACAAGC
TTCACAATATTAACAGACCCCTGACTATGAAGAAGGAAGGCATCCAGACC
AGAAACCGAAAAATGTCTAGCAAAATCAAAAAGTGAAAAAGTGATGA
CTCACTGGAGGACTTCCCAAGAACAGCTCGTTAACCCGGCGCCCTCT
CCAGACACATGTCTCCTGAGCCACATCTCGCCCTTACGCCACCCAGC
CACATGCTGACCAAGCCACGCGATGCACCCGCCATCCAGCCTGTCTT
TGGACCAACACCCCTCCAGCATGGTCACCGCCATGGGTAGAGCCCTG
CTCGATGCTCACAGGGCCCCCAGCGAGAGTCCCTGCAGTCCCTTTCGACT
TGCAATTTTGCAGGAGCAGTATCATGAAGCCTAAACGCGATGGATATATG
TTTTTGAAGGCAGAAAGCAAAATTATGCTTGCCACTTTGCAAGGAGCTC
ACTGTGGTGTCTGTGTTCCAACCACTGAATCTGGACCCCATCTGTGAATA
AGCCATTCTGACTCATATCCCTATTAAACAGGGTCTCTAGTGCTGTGAA
AAAAAATAAGCTGAACATGCAATATACTTATATGTAAGAAATACTGT
ACAAATGACTTTTATTGCACTCTGGGTAGCTGTAAAGGCATGAAGGATGCCAAG
AAGTTAAGGAATATGGGAGAAATAGTGTGGAAATTAAGAAGAACTAGG
TCTGATATTCAAATGGACAACTGCCAGTTTTGTTTCTTTCACTGGCCA
CAGTTGTTTGATGCATTAAAGAAATAAAAAAAGAAAAAGAGAAAAGA
AAAAAAGAAAAAGTTGTAGGCGAATCATTTGTTCAAAGCTGTTGGCC
TCTGCAAAGGAAATACCACTTCTGGGCAATCAGTGTACCGTTCAACAGT
TGCCATTGAGGGTTTCAGAGAGCCTTTTCTAGGCCTACATGCTTTGTGA
ACAGTCCCTGTAATTTGTTTGTATGTATAATTCAAAGCACCAAAATA
AGAAAGATGTAGATTTATTTTCATCATATTATACAGACCGAAGTGTGTA
TAAATTTATTTACTGCTAGTCTTAAGAACTGCTTTCTTTCGTTTGTGTT
TTCAATATTTTCTTCTCTCAATTTTC

Fig. 4 A

**Fig. 5**

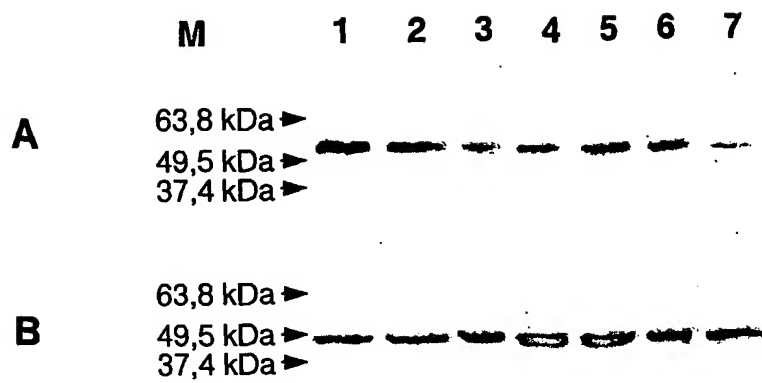


Fig. 6

Fig. 7

Name	DNAzyme Sequenz
td1	TGGCTTCTAggctagctacaacgaGCCCTCGTC
td2	GGGCTCTGAggctagctacaacgaGCCTGGCTT
td3	GGGACCCCAggctagctacaacgaCGGAGCCCG
td4	GGTGGGGGAggctagctacaacgaCCCACCGGA
td5	GGCGGGGGAggctagctacaacgaCCGAGGGCC
td6	GGGCTGGGAggctagctacaacgaGGGCAGGGA
td7	CGTCGAGGAggctagctacaacgaCCGCCCCCTC
td8	GGGCTGGCAGgctagctacaacgaCTTCCCGTA
td9	CGATGCCCAGgctagctacaacgaCCGGGGCGG
td10	GCTCCACGAggctagctacaacgaGCCCATCCG
td11	CCGGCTCCAggctagctacaacgaGATGCCCAT
td12	TCTCCGCAAggctagctacaacgaCCGGCTCCA
td13	CCGTCAGCAggctagctacaacgaGTCTCCGCA
td14	TCCCCGGCAGgctagctacaacgaCGGCTCGGT
td15	CCCCCGCGAggctagctacaacgaGCTCGTCCG
td16	GTAGGGAGAggctagctacaacgaCCCAGGCTG
td17	GGGCGGGCAGgctagctacaacgaCAAGGCGCC
td18	CGGGAAGGAggctagctacaacgaTCGCCCCGCG
td19	TAGTCCTCAGgctagctacaacgaGCGGCCCCG
td20	TCCCCGACAggctagctacaacgaCTCCAGTCC
td21	TTTCCCCGAggctagctacaacgaACCTCCAGT
td22	TGAGCGCGAggctagctacaacgaCCTCAGTTT
td23	GGACCACAAGgctagctacaacgaAGGTGGTTG
td24	CTTGGACCAGgctagctacaacgaAACAGGTGG
td25	AAACTTGGAggctagctacaacgaCACAACAGG
td26	CTGATTAAAggctagctacaacgaTTGGACCAC
td27	TGGTGCTGAggctagctacaacgaTAAACTTGG
td28	TGATGATCAGgctagctacaacgaCTCTGTCTG
td29	TGGTGATGAggctagctacaacgaCATCTCTGT
td30	GCTTGGTGAggctagctacaacgaGATCATCTC
td31	ATGGGAACAggctagctacaacgaCCGCCGTCC
td32	GAATGGGAAGgctagctacaacgaATCCGCCGT
td33	TGACAGGAAGgctagctacaacgaGGGAACATC
td34	AGTAAATGAggctagctacaacgaAGGAATGGG
td35	CACAGTAAAggctagctacaacgaGACAGGAAT
td36	GCCCCGCCAggctagctacaacgaAGTAAATGA
td37	CCACAAACAggctagctacaacgaCCTGTAGTG
td38	GTCCACAAAggctagctacaacgaATCCTGTAG
td39	CCACGTCCAggctagctacaacgaAAACATCCT
td40	CCAAGACCAGgctagctacaacgaGTCCACAAA
td41	CCACCAAGAggctagctacaacgaCACGTCCAC
td42	GCTGGTCCAggctagctacaacgaCAAGACCAC
td43	GCTCTGGTAggctagctacaacgaCGCCAGTGG
td44	CTGCACCCAggctagctacaacgaTTGCCGCTC
td45	CACACTGCAGgctagctacaacgaCCACTTGCC
td46	CTTTCCACAggctagctacaacgaTGCACCCAC
td47	GCCTTTCCAggctagctacaacgaACTGCACCC
td48	TTCTGGCAGgctagctacaacgaGCTGCCCTC

Name	DNAzyme Sequenz
TD49	GTGGACGTAggctagctacaacgaAGGCGGTTT
TD50	CCGGGTGGAggctagctacaacgaGTACAGGCG
TD51	CCTGGCGCAggctagctacaacgaCCAGTGCGC
TD52	CAAATGAAAggctagctacaacgaATCCTGGCG
TD53	TTTCCCAAaggctagctacaacgaGAAACTTCC
TD54	ATTGTTGGAggctagctacaacgaGCCCCCTTG
TD55	TGGGTCACAggctagctacaacgaTGTTGGACG
TD56	TCTGGGTCAggctagctacaacgaATTGTTGGA
TD57	GCACAATCAggctagctacaacgaCTGGGTCAC
TD58	GGAGCACAaggctagctacaacgaCATCTGGGT
TD59	ACTGGAGCAggctagctacaacgaAATCATCTG
TD60	ATGGAGGGAggctagctacaacgaTGGAGCACA
TD61	TGGTACTTAggctagctacaacgaGGAGGGACT
TD62	GGGCTGGTAggctagctacaacgaTTATGGAGG
TD63	TCAACGATAggctagctacaacgaGCAGCCGGG
TD64	CCTCAACGAggctagctacaacgaATGCAGCCG
TD65	TCACCTCAaggctagctacaacgaGATATGCAG
TD66	CGTCGTTCaggctagctacaacgaCTCAACGAT
TD67	GTAAAGATAggctagctacaacgaGCGTGTTGG
TD68	AAGTAAAGAggctagctacaacgaATGCGTGTT
TD69	GGCAATGAAggctagctacaacgaTGGGTTTCT
TD70	TCACGGCAaggctagctacaacgaGAACTGGGT
TD71	AGGCAGTCAggctagctacaacgaGGCAATGAA
TD72	ATCTCGGCAggctagctacaacgaTCTGGTAGG
TD73	GCTGAGTAAggctagctacaacgaCTCGGCATT
TD74	TATTATCAaggctagctacaacgaTTTCAGCTG
TD75	GGGTTATTAggctagctacaacgaCAATTTTCA
TD76	AAGGGGTTAggctagctacaacgaTATCAATTT
TD77	CTCCCGGAAggctagctacaacgaCCTTTGGCA
TD78	GTACATGGAggctagctacaacgaTCAAAGTTC

Fig. 8

Multiple Sequenz Alignments T-bet

Seq_1	1	CGGCCCGCTGGAGAGGAAGCCCGAGAGCTGCCGCGCGCTGCCGACGAGGGCGTAGAAG	60
Seq_2	1	CGGCCCGCTGGAGAGGAAGCCCGAGAGCTGCCGCGCGCTGCCGACGAGGGCGTAGAAG	60
Seq_1	61	CCAGGCGTCAGAGCCCGGGCTCCGGTGGGGTCCCCACCCGGCCCTCGGGTCCCCCGCCC	120
Seq_2	61	CCAGGCGTCAGAGCCCGGGCTCCGGTGGGGTCCCCACCCGGCCCTCGGGTCCCCCGCCC	120
Seq_1	121	CCTGCTCCCTGCCATCCAGCCACGCGACCCCTCTCGCGCGGAGGGGCGGGTCCCTCG	180
Seq_2	121	CCTGCTCCCTGCCATCCAGCCACGCGACCCCTCTCGCGCGGAGGGGCGGGTCCCTCG	180
Seq_1	181	ACGGCTACGGGAAGGTGCCAGCCCGCCCGGATGGGCATCGTGGAGCCGGGTTGCGGAGA	240
Seq_2	181	ACGGCTACGGGAAGGTGCCAGCCCGCCCGGATGGGCATCGTGGAGCCGGGTTGCGGAGA	240
Seq_1	241	CATGCTGACGGGCACCGAGCCGATGCCGGGGAGCGACGAGGGCCGGGCGCTGGCGCCGA	300
Seq_2	241	CATGCTGACGGGCACCGAGCCGATGCCGGGGAGCGACGAGGGCCGGGCGCTGGCGCCGA	300
Seq_1	301	CCCGCAGCAACCGCTACTTCTACCCGGAGCCGGGCGCGCAGGACGCGGACGAGCGTCGCGG	360
Seq_2	301	CCCGCAGCAACCGCTACTTCTACCCGGAGCCGGGCGCGCAGGACGCGGACGAGCGTCGCGG	360
Seq_1	361	GGGCGGCAGCCTGGGGTCTCCCTACCCGGGGGCGCCTTGGTGCCCCGCCCGCGAGCCG	420
Seq_2	361	GGGCGGCAGCCTGGGGTCTCCCTACCCGGGGGCGCCTTGGTGCCCCGCCCGCGAGCCG	420
Seq_1	421	CTTCCTTGGAGCCTACGCCTACCCGCGCGACCCAGGCGGCGGGCTTCCCCGGCGCGGG	480
Seq_2	421	CTTCCTTGGAGCCTACGCCTACCCGCGCGACCCAGGCGGCGGGCTTCCCCGGCGCGGG	480
Seq_1	481	CGAGTCCTTCCGCGCCCGCGGACGCCGAGGGCTACCAGCCGGGCGAGGGCTACGCCGC	540
Seq_2	481	CGAGTCCTTCCGCGCCCGCGGACGCCGAGGGCTACCAGCCGGGCGAGGGCTACGCCGC	540
Seq_1	541	CCCGGACCCGCGCGCCGGGCTCTACCCGGGGCGCGTGAGGACTACGCGCTACCCGCGGG	600
Seq_2	541	CCCGGACCCGCGCGCCGGGCTCTACCCGGGGCGCGTGAGGACTACGCGCTACCCGCGGG	600
Seq_1	601	ACTGGAGGTGTCGGGGAACTGAGGGTCGCGCTCAACAACCACTGTTGTGGTCCAAGTT	660
Seq_2	601	ACTGGAGGTGTCGGGGAACTGAGGGTCGCGCTCAACAACCACTGTTGTGGTCCAAGTT	660
Seq_1	661	TAATCAGCACCAGACAGAGATGATCATCACAAGCAGGGACGGCGGATGTTCCCATTCCT	720
Seq_2	661	TAATCAGCACCAGACAGAGATGATCATCACAAGCAGGGACGGCGGATGTTCCCATTCCT	720
Seq_1	721	GTCAATTTACTGTGGCCGGCTGGAGCCCAACAGCCACTACAGGATGTTTGTGGACGTGGT	780
Seq_2	721	GTCAATTTACTGTGGCCGGCTGGAGCCCAACAGCCACTACAGGATGTTTGTGGACGTGGT	780
Seq_1	781	CTTGGTGGACCAAGCACTGGCGGTACCAGAGCGGCAAGTGGGTGCAGTGTGGAAAGGC	840
Seq_2	781	CTTGGTGGACCAAGCACTGGCGGTACCAGAGCGGCAAGTGGGTGCAGTGTGGAAAGGC	840
Seq_1	841	CGAGGGCAGCATGCCAGGAAACCGCCTGTACGTCCACCCGGAATCCCCAACACAGGAGC	900
Seq_2	841	CGAGGGCAGCATGCCAGGAAACCGCCTGTACGTCCACCCGGAATCCCCAACACAGGAGC	900
Seq_1	901	GCACTGGATGCGCCAGGAAGTTTCATTTGGGAACTAAAGCTCAAAACAACAGGGGGC	960
Seq_2	901	GCACTGGATGCGCCAGGAAGTTTCATTTGGGAACTAAAGCTCAAAACAACAGGGGGC	960
Seq_1	961	GTCCAACAATGTGACCCAGATGATTGTGCTCCAGTCCCTCCATAAGTACCAGCCCGGCT	1020
Seq_2	961	GTCCAACAATGTGACCCAGATGATTGTGCTCCAGTCCCTCCATAAGTACCAGCCCGGCT	1020
Seq_1	1021	GCATATCGTTGAGGTGAACGACGGAGAGCCAGAGGCGCTGCAACGCTTCCAACACGCA	1080
Seq_2	1021	GCATATCGTTGAGGTGAACGACGGAGAGCCAGAGGCGCTGCAACGCTTCCAACACGCA	1080
Seq_1	1081	TATCTTTACTTTCCAAGAAACCCAGTTCATTGCGGTGACTGCCTACCAGAAATGCCGAGAT	1140
Seq_2	1081	TATCTTTACTTTCCAAGAAACCCAGTTCATTGCGGTGACTGCCTACCAGAAATGCCGAGAT	1140
Seq_1	1141	TACTCAGCTGAAAATTGATAATAACCCCTTTGCCAAAGGATTCGGGAGAACTTTGAGTC	1200
Seq_2	1141	TACTCAGCTGAAAATTGATAATAACCCCTTTGCCAAAGGATTCGGGAGAACTTTGAGTC	1200
Seq_1	1201	CATGTACACATCTGTTGACACCAGCATCCCCTCCCCGCTGGACCCAACTGTCAATTCT	1260
Seq_2	1201	CATGTACACATCTGTTGACACCAGCATCCCCTCCCCGCTGGACCCAACTGTCAATTCT	1260
Seq_1	1261	TGGGGGAGATCACTACTCTCCTCTCCTACCCAACAGTATCCTGTTCCAGCCGCTTCTA	1320
Seq_2	1261	TGGGGGAGATCACTACTCTCCTCTCCTACCCAACAGTATCCTGTTCCAGCCGCTTCTA	1320
Seq_1	1321	CCCCGACCTTCTGGCCAGGCGAAGGATGTGGTTCGCCAGGCTTACTGGCTGGGGCCCC	1380
Seq_2	1321	CCCCGACCTTCTGGCCAGGCGAAGGATGTGGTTCGCCAGGCTTACTGGCTGGGGCCCC	1380
Seq_1	1381	CCGGGACCAAGCTATGAGGCTGAGTTTCGAGCAGTCAGCATGAAGCCTGCATTCTTGCC	1440
Seq_2	1381	CCGGGACCAAGCTATGAGGCTGAGTTTCGAGCAGTCAGCATGAAGCCTGCATTCTTGCC	1440

Seq_1	1441	CTCTGCCCCCTGGGCCCACCATGTCTACTACCGAGGCCAGGAGGTCCTGGCACCTGGAGC	1500
Seq_2	1441	CTCTGCCCCCTGGGCCACCATGTCTACTACCGAGGCCAGGAGGTCCTGGCACCTGGAGC	1500
Seq_1	1501	TGGCTGGCCTGTGGCACCCAGTACCCTCCCAAGATGGGCCCGGCCAGCTGGTTCCGCCC	1560
Seq_2	1501	TGGCTGGCCTGTGGCACCCAGTACCCTCCCAAGATGGGCCCGGCCAGCTGGTTCCGCCC	1560
Seq_1	1561	TATGCGGACTCTGCCCATGGAACCCGGCCCTGGAGGCTCAGAGGGACGGGACCAGAGGA	1620
Seq_2	1561	TATGCGGACTCTGCCCATGGAACCCGGCCCTGGAGGCTCAGAGGGACGGGACCAGAGGA	1620
Seq_1	1621	CCAGGGTCCCCCTTGGTGTGGACTGAGATTGCCCCATCCGGCCGGAATCCAGTGATTTC	1680
Seq_2	1621	CCAGGGTCCCCCTTGGTGTGGACTGAGATTGCCCCATCCGGCCGGAATCCAGTGATTTC	1680
Seq_1	1681	AGGACTGGGCGAAGGAGACTCTAAGAGGAGGCGCGTGTCCCCCTATCCTTCCAGTGGTGA	1740
Seq_2	1681	AGGACTGGGCGAAGGAGACTCTAAGAGGAGGCGCGTGTCCCCCTATCCTTCCAGTGGTGA	1740
Seq_1	1741	CAGCTCCTCCCCTGCTGGGGCCCCCTTCTCCTTTTGATAAGGAAGCTGAAGGACAGTTTAA	1800
Seq_2	1741	CAGCTCCTCCCCTGCTGGGGCCCCCTTCTCCTTTTGATAAGGAAGCTGAAGGACAGTTTAA	1800
Seq_1	1801	TAACATATTTTCCCAACTGAGCAGATGACATGATGAAAGGAACAGAAACAGTGTATTAGG	1860
Seq_2	1801	TAACATATTTTCCCAACTGAGCAGATGACATGATGAAAGGAACAGAAACAGTGTATTAGG	1860
Seq_1	1861	TTGGAGGACACCGACTAATTTGGGAAACGGATGAAGGACTGAGAAGGCCCGCTCCCTC	1920
Seq_2	1861	TTGGAGGACACCGACTAATTTGGGAAACGGATGAAGGACTGAGAAGGCCCGCTCCCTC	1920
Seq_1	1921	TGGCCCTTCTCTGTTTAGTAGTTGGTTGGGGAAGTGGGGCTCAAGAAGGATTTTGGGGTT	1980
Seq_2	1921	TGGCCCTTCTCTGTTTAGTAGTTGGTTGGGGAAGTGGGGCTCAAGAAGGATTTTGGGGTT	1980
Seq_1	1981	CACCAGATGCTTCCTGGCCACGATGAAACCTGAGAGGGGTGTCCCCCTGCCCCATCCTC	2040
Seq_2	1981	CACCAGATGCTTCCTGGCCACGATGAAACCTGAGAGGGGTGTCCCCCTGCCCCATCCTC	2040
Seq_1	2041	TGCCCTAACTACAGTCGTTTACCTGGTGTGCGTCTTGCTTTTGGTTTCCAGCTGGAGAA	2100
Seq_2	2041	TGCCCTAACTACAGTCGTTTACCTGGTGTGCGTCTTGCTTTTGGTTTCCAGCTGGAGAA	2100
Seq_1	2101	AAGAAGACAAGAAAGTCTTGGGCATGAAGGAGCTTTTGCATCTAGTGGGTGGAGGGGT	2160
Seq_2	2101	AAGAAGACAAGAAAGTCTTGGGCATGAAGGAGCTTTTGCATCTAGTGGGTGGAGGGGT	2160
Seq_1	2161	CAGGTGTGGGACATGGGAGCAGGAGACTCCACTTTCTTCTTTGTACAGTAACTTTCAAC	2220
Seq_2	2161	CAGGTGTGGGACATGGGAGCAGGAGACTCCACTTTCTTCTTTGTACAGTAACTTTCAAC	2220
Seq_1	2221	CTTTTCGTTGGCATGTGTGTTAATCCCTGATCCAAAAAGAACAAATACAGTATGTTATA	2280
Seq_2	2221	CTTTTCGTTGGCATGTGTGTTAATCCCTGATCCAAAAAGAACAAATACAGTATGTTATA	2280
Seq_1	2281	ACCATCAGCCCGCCAGGGTCAGGGAAAGGACTCACCTGACTTTGGACAGCTGGCCTGGGC	2340
Seq_2	2281	ACCATCAGCCCGCCAGGGTCAGGGAAAGGACTCACCTGACTTTGGACAGCTGGCCTGGGC	2340
Seq_1	2341	TCCCCCTGCTCAAAACACAGTGGGGATCAGAGAAAAGGGGCTGAAAAGGGGGGAATGGCCC	2400
Seq_2	2341	TCCCCCTGCTCAAAACACAGTGGGGATCAGAGAAAAGGGGCTGAAAAGGGGGGAATGGCCC	2400
Seq_1	2401	ACATCTCAAGAAGCAAGATATTGTTTGTGGTGGTGTGTGTGGGTGTGTGTTTTCTTT	2460
Seq_2	2401	ACATCTCAAGAAGCAAGATATTGTTTGTGGTGGTGTGTGTGGGTGTGTG-----	2450
Seq_1	2461	TTCTTTCTTTTATTTTTTTGAATGGGGAGGCTATTTATGTACTGAGAGTGGTGTCT	2520
Seq_2	****	-----	****
Seq_1	2521	GGATATATTCCTTTTGTCTTCATCACTTTCTGAAAATAAACATAAACTGTAAAAAAA	2580
Seq_2	****	-----	****
Seq_1	2581	AAAAAAAAA	2589
Seq_2	****	-----	****

CGGCCCGCTGGAGAGGAAGCCCGAGAGCTGCCGCGCCTGCCGACGAG
GGCGTAGAAGCCAGGCGTCAGAGCCCGGGCTCCGGTGGGGTCCCCACCC
GGCCCTCGGGTCCCCGCCCCCTGCTCCCTGCCCATCCCAGCCACGCGA
CCCTCTCGCGCGCGGAGGGGCGGGTCTCGACGGCTACGGGAAGGTGCCA
GCCCCCCCCGGATGGGCATCGTGGAGCCGGGTGCGGAGACATGCTGACG
GGCACCAGCCGATGCCGGGAGCGACGAGGGCCGGGCGCTGGCGCCGA
CCCGCAGCACCCTACTTCTACCCGAGCCGGGCGCGCAGGACGCGGACG
AGCGTCGCGGGGGCGGAGCCTGGGGTCTCCCTACCCGGGGGGCGCCTTG
GTGCCCCCCCCCGGAGCCGCTTCTTGGAGCCTACGCCTACCCGCCGCG
ACCCAGGCGCGCGGCTTCCCCGGCGCGGGCGAGTCTTCCCCGCCCCG
CGGACGCCGAGGGCTACCAGCCGGGCGAGGGCTACGCCGCCCGGACCCG
CGCGCCGGGCTCTACCCGGGGCGCGGTGAGGACTACGCGCTACCCGCGGG
ACTGGAGGTGTGGGGAACTGAGGGTCCGCTCAACAACCACTGTTGT
GGTCCAAGTTAATCAGCACAGACAGAGATGATCATCACCAGCAGGGA
CGGCGGATGTTCCATTCTGTCTTACTGTGGCCGGGCTGGAGCCAC
CAGCCACTACAGGATGTTTGTGGACGTGGTCTTGGTGGACCAGCACT
GGCGGTACCAGAGCGGCAAGTGGGTGCAGTGTGAAAGGCCGAGGGCAGC
ATGCCAGGAAACCGCTGTACGTCCACCCGACTCCCCAACACAGGAGC
GCCTGGATGCGCCAGGAAGTTTCATTTGGGAACTAAAGCTCACAACA
ACAAGGGGGCGTCCAACAATGTGACCCAGATGATTGTGCTCCAGTCCCTC
CATAAGTACCAGCCCCGGCTGCATATCGTTGAGGTGAACGACGGAGAGCC
AGAGGCAGCTGCAACGCTTCCAACACGCATATCTTTACTTTCCAAGAAA
CCCACTTCATTGCGGTGACTGCCTACCAGAATGCCGAGATTACTCAGCTG
AAAATTGATAATAACCCCTTTGCCAAAGGATTCCGGGAGAAGTTTGAGTC
CATGTACACATCTGTGACACCAGCATCCCTCCCCGCTGGACCCAAGT
GTCAATTCTTGGGGGAGATCACTACTCTCTCTCTCTACCCAACCACTAT
CCTGTTCACAGCCGCTTCTACCCCGACCTTCTGGCCAGGCGAAGGATGT
GGTTCACAGGCTTACTGGCTGGGGGCCCCCGGGACCACAGCTATGAGG
CTGAGTTTCGAGCAGTCAAGCTGAAGCCTGCATTCTTGCCTCTGCCCC
GGGCCACCATGTCTTACTACCGAGGCCAGGAGGTCTGGCACCTGGAGC
TGGCTGGCCTGTGGCACCCAGTACCCTCCCAAGATGGGCCCGGCCAGCT
GGTTCGCCCTATGCGGACTCTGCCCATGGAACCCGGCCCTGGAGGCTCA
GAGGACCGGGACCAGAGGACCAGGGTCCCCCTTGGTGTGGACTGAGAT
TGCCCCCATCCGGCCGGAATCCAGTGATTACAGGACTGGGCGAAGGAGACT
CTAAGAGGAGGCGGTGTCCCCCTATCTTCCAGTGGTGACAGCTCTCTC
CCTGCTGGGGCCCCCTCTCTTTTGATAAGGAAGCTGAAGGACAGTTTAT
TAACATATTTCCCACTGAGCAGATGACATGATGAAAGGAACAGAAACAG
TGTATTAGGTTGGAGGACACCGACTAATTTGGGAAACGGATGAAGGACT
GAGAAGGCCCCGCTCCCTCTGGCCCTTCTCTGTTAGTAGTTGGTGGG
GAAGTGGGGCTCAAGAAGGATTTTGGGGTTACACAGATGCTTCTTGCCC
ACGATGAAACCTGAGAGGGGTGTCCCTTGCCCCATCTCTGCCTAACT
ACAGTCGTTTACCTGGTGCTGCGTCTTGCTTTTGGTTTCCAGCTGGAGAA
AAGAAGACAAGAAAGTCTTGGGCATGAAGGAGCTTTTGCATCTAGTGGG
TGGGAGGGGTGAGGTGTGGGACATGGGAGCAGGAGACTCCACTTCTTCC
TTTGTACAGTAACCTTCAACCTTTTTCGTTGGCATGTGTGTTAATCCCTGA
TCCAAAAAGAACAATACACGTATGTTATAACCATCAGCCGCCAGGGTC
AGGGAAGGACTCACCTGACTTTGGACAGCTGGCCTGGGCTCCCCCTGCT
CAAACACAGTGGGGATCAGAGAAAAGGGGCTGAAAGGGGGGAATGGCCC
ACATCTCAAGAAGCAAGATATTGTTTGTGGTGGTGTGTGTGGGTGTGTG
TTTTTCTTTTCTTTCTTTTATTTTGTGAAATGGGGGAGGCTATTTA
TTGTACTGAGAGTGGTGTCTGGATATATTCCTTTGTCTTCTACTCTTC
TGAAAAATAACATAAAACTGTAAAAA

Fig. 8A



Fig. 9

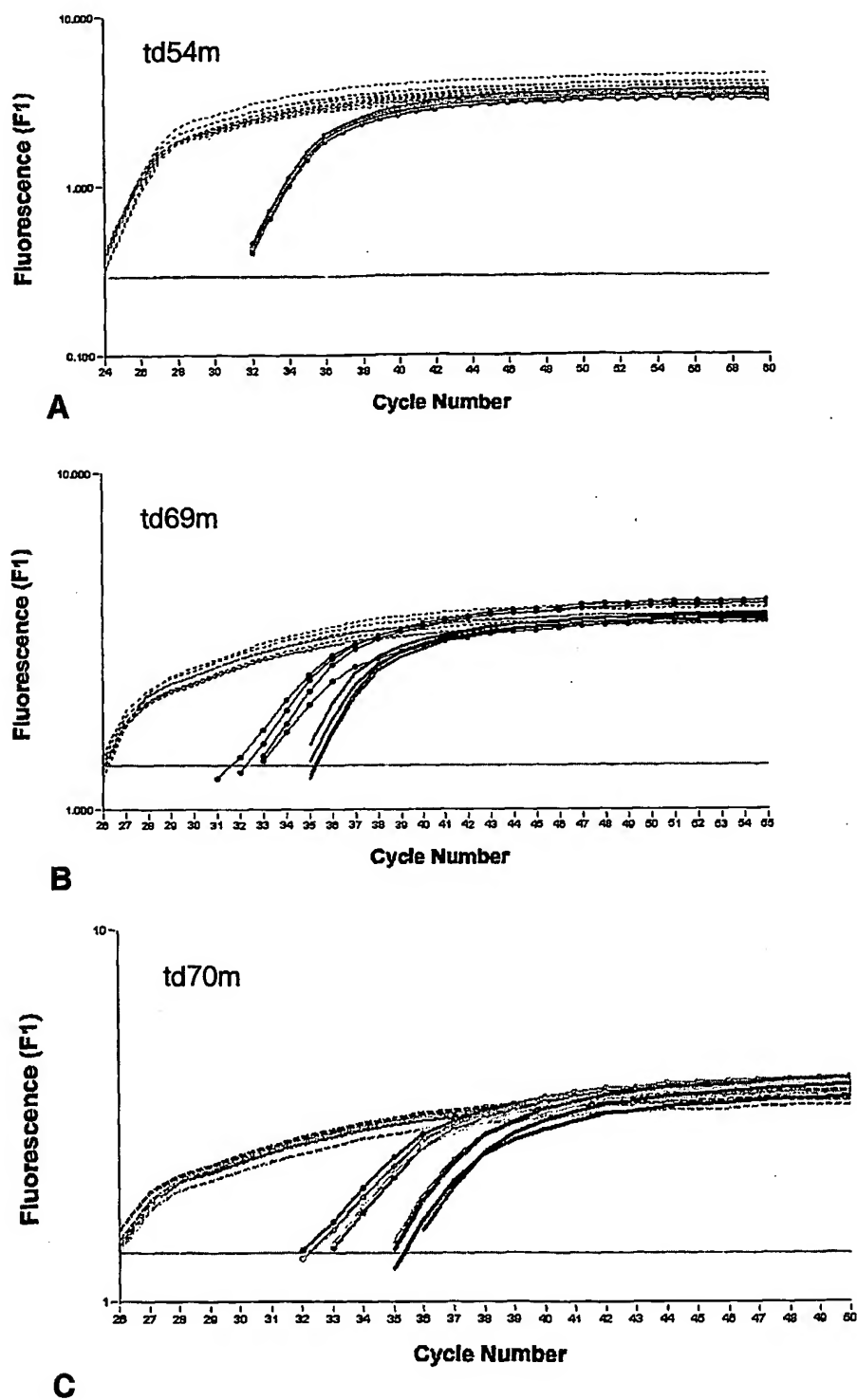
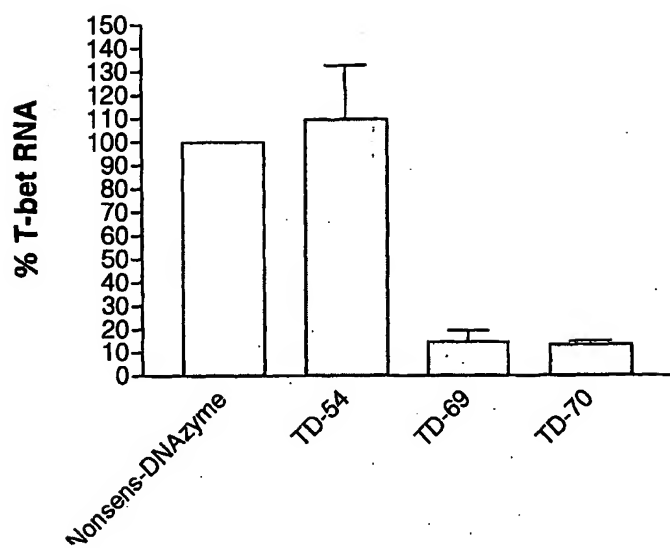


Fig. 10

**Fig. 11**

Organization Applicant

Street : Kerkraderstr. 3
City : Giessen
State : Hessen
Country : Deutschland
PostalCode : 35394
PhoneNumber : 0641-94364-0
FaxNumber : 0641-94364-99
EmailAddress : patente@transmit.de

<110> OrganizationName : TransMIT Gesellschaft für Technologietransfer mbH

Application Project

<120> Title : Verfahren zur Herstellung eines Zell- und/oder Gewebe- und/oder
Krankheitsphasen-spezifischen Arzneimittels
<130> AppFileReference : unknown
<140> CurrentAppNumber : DE 10346487.5
<141> CurrentFilingDate : 2003-10-02

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcggtcagag gctagctaca acgatgcgtt gct
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd1
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd1:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcgtagcag gctagctaca acgactgctc ggt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd2
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd2:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :

ggcggcgtag gctagctaca acgagacctg ctc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd3

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd3:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ctcgggtcag gctagctaca acgactgggt agc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd4

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd4:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ttctctgcag gctagctaca acgacggggt cct

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd5

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd5:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

actctgaag gctagctaca acgatctgog agc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd6

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd6:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gggcgacgag gctagctaca acgatctgca att

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd7

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd7:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aagggcgacgag gctagctaca acgagactct gca

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd8

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd8:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aaaacgggag gctagctaca acgacaggtt gta

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd9

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd9:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agaataaaag gctagctaca acgagggacc agg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd10
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd10:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atggcagaag gctagctaca acgaaaaacg gga 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd11
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd11:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aactgggtag gctagctaca acgaggcaga ata 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd12
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd12:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atccaaaaag gctagctaca acgatgggta tgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd13
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd13:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aggggaagag gctagctaca acgaaaaaat cca 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd14
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd14:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tttataaaag gctagctaca acgatatctt gga 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd15
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd15:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtggggggag gctagctaca acgaggaag gct 33

<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd16
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd16:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gttgaatgag gctagctaca acgattgctt tcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd17
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd17:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtcgttgaag gctagctaca acgagatttg ctt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd18
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd18:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcccgggaag gctagctaca acgaccgcgc gcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd19
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd19:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tcacctccag gctagctaca acgaggcctc ggc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd20

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd20:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ccgccgtcag gctagctaca acgactccat ggc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd21

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd21:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggtggctcag gctagctaca acgaccagcg cgg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd22

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd22:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cggtgagcag gctagctaca acgagggcggg gtg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd23
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd23:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccgcgtccag gctagctaca acgagtagga gtg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd24
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd24:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cagcgggtag gctagctaca acgatgcgcc gcg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd25
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd25:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcacatccag gctagctaca acgactcctc cgg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd26
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd26:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aaaagcacag gctagctaca acgaccacct cct
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd27
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd27:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
taaaaagcag gctagctaca acgaatccac ctc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd28
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd28:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gaccgtcgag gctagctaca acgagttaa aag
<212> Type : DNA

33

<211> Length : 33
SequenceName : hgd29
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd29:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ttgccttgag gctagctaca acgacgtoga tgt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd30
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd30:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agggcgggag gctagctaca acgagtgggt gcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd31
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd31:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tggccctgag gctagctaca acgacgagtt tcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd32
SequenceDescription :

Feature

11/51

Sequence: hgd32:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

acctctgcag gctagctaca acgacgtggc cct

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd33

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd33:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cggagggtag gctagctaca acgactctgc acc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd34

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd34:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggcggcacag gctagctaca acgactggct ccc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd35

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd35:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgggcggcag gctagctaca acgaacctgg ctc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd36
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd36:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agggatccag gctagctaca acgagaagca gag
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd37
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd37:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggtaggag gctagctaca acgacatga agc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd38
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd38:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggctgagag gctagctaca acgatccagg ggg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd39
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd39:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtggatggag gctagctaca acgagtcctg gag
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd40
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd40:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgtggtggag gctagctaca acgaggacgt ctt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd41
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: hgd41:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggggtagag gctagctaca acgaggagag ggg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33

33

SequenceName : hgd42
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd42:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggaggaggag gctagctaca acgagaggcc ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd43
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd43:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcccccgag gctagctaca acgaaaggag gag 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd44
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd44:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccgggggagag gctagctaca acgagtcctt cgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd45
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd45:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggacagcgag gctagctaca acgagggtcc ggg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd46

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd46:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tggggtggag gctagctaca acgaagcgat ggg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd47

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd47:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cttgaggcag gctagctaca acgatcttc tcg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd48

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd48:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cacctgtag gctagctaca acgattgagg cac 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd49
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd49:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcaggggcag gctagctaca acgactggta ctt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd50
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd50:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccagcttcag gctagctaca acgagctgtc ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd51
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd51:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :
gtgggaacgag gctagctaca acgatccagc ttc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd52
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd52:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggagtgggag gctagctaca acgagactcc agc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd53
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd53:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atgctgccag gctagctaca acgagggagt ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd54
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd54:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggcggtcag gctagctaca acgagctgcc acg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd55

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd55:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gaggctccag gctagctaca acgaccaggg cgg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd56

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd56:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gtgggtcgag gctagctaca acgagaggag gct

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd57

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd57:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aggtggtgag gctagctaca acgaggggtg gtg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd58

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd58:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
actcgggcag gctagctaca acgagtaggg cgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd59
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd59:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggagctgtag gctagctaca acgacgggc acg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd60
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd60:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggacttgcag gctagctaca acgaccgaag ccg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd61
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd61:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggcctggag gctagctaca acgattgcat ccg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd62
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd62:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgtgctggag gctagctaca acgacgggcc ttg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd63
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd63:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gttcacacag gctagctaca acgatccctg cct 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : hgd64
SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd64:
<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :

cagttcacag gctagctaca acgaactccc tgc 33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd65

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd65:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cacagttcag gctagctaca acgaacactc cct 33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd66

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd66:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gttgccccag gctagctaca acgaagtca cac 33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd67

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd67:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tcgcccag gctagctaca acgaagtggg gtc 33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd68

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd68:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

cccgtgccag gctagctaca acgactgcc gcc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd69

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd69:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggcgttgacg gctagctaca acgaaggtag tgt

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : hgd70

SequenceDescription :

Feature

Sequence: hgd70:

<221> FeatureKey : DNAzyme against GATA-3mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tggcttctag gctagctaca acgagccctc gtc

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td1

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td1:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggctctgag gctagctaca acgagcctgg ctt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td2
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td2:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggaccccag gctagctaca acgacggagc ccg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td3
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td3:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggtgggggag gctagctaca acgacccacc gga 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td4
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td4:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcgggggag gctagctaca acgaccgagg gcc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td5
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td5:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggctgggag gctagctaca acgagggcag gga
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td6
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td6:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgtcgaggag gctagctaca acgaccgccc ctc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td7
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td7:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggctggcag gctagctaca acgactccc gta

33

<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td8
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td8:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgatgccag gctagctaca acgaccggg cgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td9
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td9:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gctccacgag gctagctaca acgagcccat cgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td10
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td10:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccggctccag gctagctaca acgagatgcc cat 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td11
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td11:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tctccgcaag gctagctaca acgacggct cca

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td12

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td12:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ccgtcagcag gctagctaca acgagtctcc gca

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td13

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td13:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tccccggcag gctagctaca acgacggctc ggt

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td14

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td14:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccccgcgag gctagctaca acgagctcgt ccg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td15
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td15:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtagggagag gctagctaca acgacccagg ctg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td16
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td16:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggcgggcag gctagctaca acgacaaggc gcc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td17
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td17:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cggaaggag gctagctaca acgatcgccc gcg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td18
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td18:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tagtcctcag gctagctaca acgagcggcc ccg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td19
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td19:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tccccgacag gctagctaca acgactccag tcc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td20
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td20:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ttccccgag gctagctaca acgaacctcc agt
<212> Type : DNA

33

<211> Length : 33
SequenceName : td21
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td21:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgagcgcgag gctagctaca acgacctcag ttt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td22
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td22:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggaccacaag gctagctaca acgaaggtgg ttg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td23
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td23:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cttgaccag gctagctaca acgaaacagg tgg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td24
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td24:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aaacttgag gctagctaca acgacacaac agg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td25

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td25:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ctgattaaag gctagctaca acgattggac cac

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td26

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td26:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tggtgctgag gctagctaca acgataaact tgg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td27

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td27:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgatgatcag gctagctaca acgactctgt ctg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td28
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td28:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tggatgatgag gctagctaca acgacatctc tgt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td29
SequenceDescription :

33

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcttggtgag gctagctaca acgagatcat ctc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td30
SequenceDescription :

33

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atgggaacag gctagctaca acgaccgccg tcc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td31
SequenceDescription :

33

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gaatgggaag gctagctaca acgaatccgc cgt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td32
SequenceDescription :

33



Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tgacaggaag gctagctaca acgaggaac atc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td33
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
agtaaagtag gctagctaca acgaaggaat ggg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td34
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td34:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cacagtaaag gctagctaca acgagacagg aat 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td35
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td35:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcccgccag gctagctaca acgaagtaaa tga 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td36
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td36:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccacaaacag gctagctaca acgacctgta gtg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td37
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtccacaaag gctagctaca acgaatcctg tag 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td38
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td38:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccacgtccag gctagctaca acgaaaacat cct 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td39
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td39:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccaagaccag gctagctaca acgagtcac aaa 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td40
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td40:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ccaccaagag gctagctaca acgacacgtc cac 33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td41

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td41:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gctggtcag gctagctaca acgacaagac cac 33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td42

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td42:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gctctggtag gctagctaca acgacgcag tgg 33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td43

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td43:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ctgcacccag gctagctaca acgattgccg ctc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td44
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td44:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cacactgcag gctagctaca acgaccactt gcc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td45
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td45:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ctttccacag gctagctaca acgatgcacc cac 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td46
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td46:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcctttccag gctagctaca acgaactgca ccc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td47
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td47:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ttcctggcag gctagctaca acgagctgcc ctc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td48
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td48:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtggacgtag gctagctaca acgaaggcgg tt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td49
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td49:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ccgggtggag gctagctaca acgagtacag gcg

33

<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td50
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td50:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cctggcgcag gctagctaca acgaccagtg cgc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td51
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td51:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
caaatgaaag gctagctaca acgattcctg gcg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td52
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td52:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tttcccaaag gctagctaca acgagaaact tcc
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td53
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td53:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

attgttgag gctagctaca acgagcccc ttg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td54

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td54:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tgggtcacag gctagctaca acgatgttg acg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td55

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td55:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tctgggtcag gctagctaca acgaattgtt gga

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td56

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td56:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gcacaatcag gctagctaca acgactgggt cac 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td57
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td57:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggagcacaag gctagctaca acgacatctg ggt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td58
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td58:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
actggagcag gctagctaca acgaaatcat ctg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td59
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td59:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atggaggag gctagctaca acgatggagc aca
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td60
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td60:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tggtacttag gctagctaca acgaggaggg act
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td61
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td61:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggctgtag gctagctaca acgattatgg agg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td62
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td62:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcaacgatag gctagctaca acgagcagcc ggg
<212> Type : DNA

33

<211> Length : 33
SequenceName : td63
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td63:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cctcaacgag gctagctaca acgaatgcag ccg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td64
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td64:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcacctcaag gctagctaca acgagatag cag
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td65
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td65:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cgtcgttcag gctagctaca acgactcaac gat
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td66
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td66:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

gtaaagatag gctagctaca acgagcgtgt tgg

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td67

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td67:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

aagtaaagag gctagctaca acgaatgcgt gtt

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td68

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td68:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :

CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggcaatgaag gctagctaca acgatgggtt tct

33

<212> Type : DNA

<211> Length : 33

SequenceName : td69

SequenceDescription :

Feature

Sequence: td69:

<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA

<222> LocationFrom : 1

<222> LocationTo : 33

Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tcacggcaag gctagctaca acgagaactg ggt 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td70
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td70:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aggcagtcag gctagctaca acgaggcaat gaa 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td71
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td71:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
atctcggcag gctagctaca acgatctggt agg 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td72
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td72:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gctgagtaag gctagctaca acgactcggc att
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td73
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td73:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
tattatcaag gctagctaca acgattcag ctg
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td74
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td74:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gggtattag gctagctaca acgacaattt tca
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td75
SequenceDescription :

33

Feature

Sequence: td75:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
aaggggttag gctagctaca acgatatcaa tt
<212> Type : DNA
<211> Length : 33

33

SequenceName : td76
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td76:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ctcccgaag gctagctaca acgaccttg gca 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td77
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td77:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
gtacatggag gctagctaca acgatcaaag ttc 33
<212> Type : DNA
<211> Length : 33
SequenceName : td78
SequenceDescription :

Feature

Sequence: td78:
<221> FeatureKey : DNAzyme against T-bet mRNA
<222> LocationFrom : 1
<222> LocationTo : 33
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
cggcccgctggagaggaagcccgagagctgccgcgcgcctgccggacgagggcgtagaagccaggcgtagagcccggtccgggtg
gggtcccccacccggccctcggtgcccccgcctctgctccctgccatccagccacgcgacccctcgcgcgcggagggcggttctc
gacggctacgggaaggtgccagccccgcggatgggcatcgtggagccgggttgcggagacatgctgacgggcaccgagccgatgccg
gggagcgacgagggcgccggcgccctggcgccgaccgcagcaccgctacttctacccggagccggggcgccgagacgcggacgagcgt
cgccggggcgccgagcctgggtctccctacccggggggcgcccttggtgccggcccgccgagccgcttcttgagcctacgcctacccgoc
gcgaccccgagggcgccggttcccgcgccggcgagtccttcccgccggcgccgagggctaccagccggcgaggggtac
ggcggcccgagcccgccggtctacccggggccggtgaggactacgcgtacccggggactggaggtgtcgggaaactgag
ggtcgcgctcaacaaccctgttgttcaagttaatcagcaccagacagagatgatcatcaccaagcaggcgccggtatgtccatt

cgcccgccgtg gagaggaagc ccgagagctg ccgcgcgcct gccggacgag ggcgtagaag 60
ccaggcgctca gagcccgggc tcggtgtggg tccccaccc gccctctggg tccccggcc 120
cctgtccct gccatccca gccacgcga cctctctcg cgcggagggg cgggtctctg 180
acggctacgg gaaggtgcc gcccgcgcc gatgggcatc gtggagccgg gtgcgggaga 240
catgtctagc ggcaccgga catgcccgg gagcacgag gcccggggcg ctggcgccga 300
cccgacgac gcctactct acccgagcc ggccgcgcg gacgcggac agcgtccgg 360

```

gggcggcagc ctgggggtct cctacccggg gggcgccctg gtgcccggcc cggcgagccg 420
cttccttga gcctacgct acccgccgcg accccaggcg gccggctcc cggcgccggg 480
cgagtcctc ccgcgcggc cggacgccga gggctaccag ccggcgagg gctacgccg 540
cccgaccog cggccgggc tctaccggg gcccggtgag gactacgcg taccgcggg 600
actggagggt tgggggaaac tgagggtgc gctcaacaac cactgtgtg ggtccaagt 660
taatcagcac cagacagaga tgatcatcac caagcagga cggcggtatg tccattct 720
gtcatctact gtggccggc tggagccac cagccactac aggatgttg tggacgtgt 780
cttgggtgac cagcaccact ggcggtaga gagcggaag tgggtgcagt gtggaaggc 840
cgagggcagc atgccaggaa accgcctga cgtccaccg gactcccca acacaggagc 900
gcactggatg cggcaggaag ttcatcttg gaaactaaag ctcaaaaaca acaagggggc 960
gtccaacaat gtgaccaga tgattgtgt ccagtcctc cataagtacc agccccggt 1020
gcatatggt gaggtgaac ccgagagcc agaggcagc tgcaacgtt ccaacacga 1080
tatcttact ttccaagaaa ccagttcat tgcgtgact gctaccaga atgccgagat 1140
tactcagctg aaaatgata ataaccctt tgccaaagga ttccgggaga acttgagtc 1200
catgtacaca tctgtgaca ccagcatccc ctcccgct ggacccaact gtcaattct 1260
tgggggagat cactactct ctctctacc caaccagat cctgttcca gccgcttca 1320
ccccgacct cctggccagg cgaaggatgt ggttcccg gcttactggc tgggggccc 1380
ccgggaccac agctatggg ctgagttcg agcagtcagc atgaagcctg cattctgcc 1440
ctctccctt gggccacca tctctacta ccgaggccag gaggtcctg cacctggagc 1500
tggctggctt gtggcacc cagtcctcc caagatggc cggccagct ggtcagccc 1560
tatcgagact ctggccatgg aaccggccc tggaggctc gagggacggg gaccagagga 1620
ccagggtccc ccttgggtg ggactgagat tgcctccatc cggccggaat ccagtgttc 1680
aggactggc gaaggagact ctaaggagg gcgcgtgtc cctatcctt ccagtgtga 1740
cagctctcc cctgtggg ccccttcc tttgataag gaagctgaag gacagttta 1800
taactattt cccaactgag cagatgacat gatgaaagga acagaaacag tgtattagg 1860
ttggaggaca ccgactaat tgggaaacgg atgaaggact gagaaggccc ccgctccctc 1920
tggccctct ctgttagta gtgtgtggg gaagtgggg tcaagaagga tttggggt 1980
caccagatgc ttctggccc acgatgaaac ctgagagggg tgcctccctg ccccatctc 2040
tgcctaaact acagtgtt accgtgtgt gctctgtgt ttgggttcc agctggagaa 2100
aagaagacaa gaaagtctt ggcataagg agcttttgc atctagtgg tggaggggt 2160
caggtgtgg acatgggagc aggagactcc acttcttcc ttgtacagt aacttcaac 2220
ctttgtgtg gcatgtgtg taatccctga tccaaaaga acaatacac gtatgtata 2280
accatcagcc cggcagggtc agggaaagga ctacactgac ttggacagc tggcctggg 2340
tcccctgtc caaacacagt ggggatcaga gaaaagggg tggaaaggg ggaatggcc 2400
acatctcaag aagcaagata ttgtgtgtg tgggtgtgt 2450

```

<212> Type : DNA

<211> Length : 2450

SequenceName : T-bet_2

SequenceDescription :

Feature

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : td54 bindingsite

<222> LocationFrom : 952

<222> LocationTo : 970

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : td69 bindingsite

<222> LocationFrom : 1096

<222> LocationTo : 1114

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:

<221> FeatureKey : td70 bindingsite

<222> LocationFrom : 1100
<222> LocationTo : 1118
Other Information :
CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:
<221> FeatureKey : mutation
<222> LocationFrom : 134
<222> LocationTo : 134
Other Information :
CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:
<221> FeatureKey : mutation
<222> LocationFrom : 310
<222> LocationTo : 310
Other Information :
CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:
<221> FeatureKey : mutation
<222> LocationFrom : 1399
<222> LocationTo : 1399
Other Information :
CDSJoin : No

Feature

Sequence: T-bet_2:
<221> FeatureKey : mutation
<222> LocationFrom : 1556
<222> LocationTo : 1556
Other Information :
CDSJoin : No

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens
<400> PreSequenceString :
ggcgccgtct tgatacttc agaaagaatg cattccctgt aaaaaaaaaa aaaaaatact 60
gagagagggga gagagagaga gaagaagaga gagagacgga gggagagcga gacagagcga 120
gcaacgcaat ctgaccgagc aggtcgtagc ccgccgcctc ctctctctct ctgctcttgc 180
ctaccaggt gacccgagga gggactccgc ctccgagcgg ctgaggaccc cggtcgagag 240
gagcctggct cgcagaattg cagagtcgtc gccctttt acaacctggt cccgttttat 300
ctgcgcgtac ccagttttg gattttgtc tccccttct tctcttgc aaacgacccc 360
tccaagataa ttttaaaaa accttctct ttgctcacct ttgcttccca gccttcccat 420
ccccccaccg aaagcaaatc attcaacgac ccccgaccct ccgacggcag gagccccccg 480
acctccagg cggaccgccc tcctccccg cgcgcgggtt ccgggcccg cagagggggc 540
cgagcacagc cgaggccatg gaggtgacgg cggaccagcc gcgtgggtg agccaccacc 600
acccgcgct gtcaacggg cagcaccggg acacgcacca cccgggcctc agccactcct 660
acatggacgc ggcgagtagc ccgtgcggg aggaggtgga tgtgtttt aacatcgagc 720
gtcaaggcaa ccacgtccc cctactacg gaaactcgt cagggccacg gtgcagaggt 780
acctccgac ccaccacggg agccaggtgt gccgccgcc tctgttcat ggtacctac 840
cttggttga cggcgcaaaa gccctgggca gccaccacac cgcctcccc tggatctca 900
gccccttc caagacgtcc atccaccagc gctccccgg gccctctcc gtctacccc 960
cggctcgtc ctctcctg tcggggggcc acgocagccc gcacctctc accttccgc 1020

ccaccccgcc gaaggacgtc tccccggacc catcgctgtc caccocaggc tcggccggct 1080
cgccccggca ggacgagaaa gaggccctca agtaccaggt gccctgccc gacagcatga 1140
agctggagtc gtccactcc cgtggcagca tgaccgcoct gggtaggacc tctcgtoga 1200
cccaccacc catcaccacc taccgcoct acgtgcccga gtacagctcc ggactcttc 1260
ccccagcag cctgctgggc ggctcccca cggcttcgg atgcaagtc aggcccaagg 1320
cccggtccag cacagaaggc agggagtgtg tgaactgtgg ggcaacctcg accccactgt 1380
ggcgcgagga tggcacggga cactacctgt gcaacgcctg cgggctctat cacaaaatga 1440
acggacagaa ccggccctc attagccca agcgaaggct gtctgcagcc aggagagcag 1500
ggagctctg tgcgaactgt cagaccacca caaccacact ctggaggagg aatgccaatg 1560
gggacctgt ctgcaatgcc tgtgggtct actacaagct tcacaatat aacagacccc 1620
tgactatgaa gaaggaaggc atccagacca gaaaccgaaa aatgtctagc aaatccaaa 1680
agtcaaaaa agtgcagtc tactggagg acttcccaa gaacagctcg ttaaccgg 1740
ccgctctc cagacatg tctcctga gccacatc gccctcagc cactccagcc 1800
acatgtgac cagccacg ccgatgcacc cgcctccag cctgtctt ggaccacacc 1860
acccctcag catggcacc gccatgggt agagccctg cgtatgtca caggccccc 1920
agcgagagtc cctgcagtc cttcgact gcattttgc aggagcagta tcatgaagcc 1980
taaagcgat ggatatatgt ttitgaaggc agaaagcaaa attatgttg ccacttgca 2040
aaggagctca ctgtgtgtc tgtgttcaa ccactgaatc tggaccccat ctgtgaataa 2100
gccatttga ctatattcc ctatttaca ggtctctag tctgtgaaa aaaaaatgc 2160
tgaacattgc atataacta tattgaaga aatactgtac aatgactta ttgcatctgg 2220
gtagctgtaa ggcataagg atgccaagaa gtttaaggaa tatggagaa atagtgtga 2280
aattaagaag aaactaggtc tgatatcaa atggacaac tgcagttt gtttcttc 2340
actggccaca gtgtttgat gcattaaaag aaaataaaaa aaagaaaaa gagaaaaga 2399

<212> Type : DNA

<211> Length : 2399

SequenceName : GATA-3_1

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

tccagcctt cccatcccc caccgaaagc aatcattca acgaccccc accctccgac 60
ggcaggagcc ccccgacct ccaggcggac cgccttccc tccccggcg ggtccgggc 120
ccggcgagag ggcgcgacga cagccgaggc catggagggt acggcggacc agccgcgtg 180
ggtagccac caccacccc cgtgtctaa cgggcagcag ccggacacgc accaccggg 240
cctacgccac tctatcatgg acgcgcgca gtaccgctg ccggaggagg tggatgtgt 300
ttttaacatc gacgtcaag gcaaccacgt cccgcttac tacgaaact cgtcagggc 360
cacggtgcag aggtacctc cgaaccacca cgggagccag gtgtgcggc cgcctctgt 420
tcatggatcc ctacctggc tggacggcg caaagccctg ggcagccacc acaccgctc 480
ccctggaat ctacgcccct tctcaagac gtccatccac cagggctccc cggggccct 540
ctcgtctac ccccgccct cgtctctc ctgtcggg ggccacgcca gcccgacct 600
cttcacctc ccgcccacc cgcgaagga cgtctccc gacctatgc tctccacc 660
aggctcgccc ggctcggccc ggcaggacga gaaagagtgc ctcaagtacc aggtgccc 720
gcccagacgc atgaagctgg agtcgtcca ctccgtggc agcatgacc cctgggtgg 780
agcctctog tgcaccacc acccatcac cactacccg cctacgtgc ccgagtacg 840
ctccggactc tcccccca gcagcctgt gggcggtcc cccaccggct tggatgcaa 900
gtccaggccc aaggcccggt ccagcacagg caggaggtgt gtgaactgt gggcaacct 960
gacccactg tggcgcgag atggcacggg aactacctg tgcaacgct cggggctta 1020
tcacaaaatg aacggacaga accggccct cattaagccc aagcgaaggc tgtctgacg 1080
caggagagca gggagctct gtgcgaactg tcagaccacc acaaccacac tctggaggag 1140
gaatgccaat ggggacctg tctgcaatgc ctgtgggtc tactacaagc ttacaatat 1200
taacagacc ctgactatga agaaggaag catccagacc agaaaccgaa aatgtctag 1260
caaatccaaa aagtcaaaa aagtcatga ctactggag gacttccca agaacagtc 1320
gtttaaccg gcgcccct ctccagacat gtctccctg agccacatct cgccttcag 1380
ccactccagc cacatgtga ccagccac gcgatgcac ccgcatcca gcctgtctt 1440
tggaccacac caccctcca gcattgtac cgcctgggt tagagccct ctgatgtc 1500
acaggcccc cagcgagagt cctgcagtc ccttcgact tgcattttg caggagcagt 1560
atcatgaag ctaaacgca tggatatatg ttitgaagg cagaagcaa aattatgtt 1620
gccatttgc aaaggagtc actgtgtgt ctgtgtcca accactgaat ctggaccca 1680
tctgtgaata agccattct actatatac cctattaac aggtctcta gtctgtgaa 1740

aaaaaaaaat cctgaacatt gcatataact tatattgtaa gaaatactgt acaatgactt 1800
tattgcatct gggtagctgt aaggcatgaa ggaatgccaag aagtttaagg aatatgggag 1860
aaatagtgtg gaaattaaga agaaactagg tctgatattc aaatggacaa actgccagtt 1920
ttgtttctt tcactggcca cagtgtttg atgcattaaa agaaaataaa aaaaagaaaa 1980
aagagaaaaag aaaaaaaaag aaaaaagttg taggcgaatc atttgtcaa agctgttggc 2040
cctctgcaaa ggaaatacca gtctgggca atcagigtta ccgttcacca gtgccaattg 2100
agggtttcag agagcctttt tctaggccta catgctttgt gaacaagtc ctgtaattgt 2160
tgttttatg tataattcaa agcaccaaaa taagaaaaga ttagattta ttcatcata 2220
ttatacagac cgaactgttg tataaattta ttactgcta gtctaagaa ctgctttctt 2280
tcgtttgtt gttcaatat ttctcttc tcacaattt cggitgaata aactagatta 2340
cattcagttg gcaaaaaaaa aaaaa 2365

<212> Type : DNA

<211> Length : 2365

SequenceName : GATA-3_2

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Homo sapiens

<400> PreSequenceString :

ggcgccgtct tgatactttc agaaagaatg cattccctgt aaaaaaaaaa aaaaaaaat 60
actgagagag ggagagagag agaagaagag agagagacgg agggagagcg agacagagcg 120
agcaacgcaa tctgacogag caggctgtac gccgccgct cctcctctc tctgtcttc 180
gtaccacagg tgaccgagg agggactccg cctccgagcg gctgaggacc ccggtgcaga 240
ggagcctggc tgcagaaat gcagagtcgt ccccccttt tacaacctgg tccggttta 300
ttctgccata ccagttttt ggattttgt ctccccctc ttctcttgc taaacgaccc 360
ctccaagata attttaaaa aacctcttc ttgtctacc ttgtctccc agccttcca 420
tccccacc gaaagcaaat cattcaacga cccccgacc tccgacggca ggagccccc 480
gacctccag ggggacggc ctccctccc gccgcgggt tccggggccg gcgagagggc 540
gcgagcacag ccgaggccat ggaggtgacg gccgaccagc cgcgctgggt gagccaccac 600
caccocggc tgctcaacgg gcagacccc gacacgcacc acccgggct cagccactcc 660
tacatggacg cggcgagta cccgctgacg gaggaggtgg atgtgtttt taacatgac 720
ggtaaggca accacgtccc gccctactac ggaaactcg ttagggccac ggtgcagagg 780
tacctccga cccaccagc gagccagggt tggcggcgc ctctgttca tggatccctc 840
cctggctgga cggcggaaca gccctgggca gccaccacac cgcctcccc tggatctca 900
gccctctc caagacgtcc atccaccag gctccccgg gccctctcc gtctaccoc 960
cggcctgct ctctctctg tgggggggc acgccagcc gcacctctc accttccgc 1020
ccaccocgc gaaggacgt tcccggacc catgctgtc caccacaggc tggccggct 1080
cggccggca ggacgagaaa gaggcttca agtaccaggt gccctgccc gacagcatga 1140
agctggagtc gtccactcc cgtggcagca tgacgccct gggtaggacc tctctgtga 1200
ccaccaccc catcaccacc taccgcct acgtgccga gtacagctcc ggactctcc 1260
ccccagcag cctgtctggc ggtccccca ccggcttgg atgcaagtc aggccaaagg 1320
cccggtccag cacagaaggc agggagtgtg tgaactgtg ggcaacctcg accccactgt 1380
ggcggcgaga tggcagggga cactacctgt gcaacgctg cgggctctat cacaaaatga 1440
acggacagaa ccggccctc attaagccca agcgaaggct gctgcagcc aggagagcag 1500
ggacgtcctg tgcgaactgt cagaccacca caaccacact ctggaggagg aatgccaatg 1560
gggacctgt ctgcaatgcc tgtgggtct actacaagct tcacaatat aacagacccc 1620
tgactatgaa gaaggaaggc atccagacca gaaaccgaaa aatgtctagc aaatccaaa 1680
agtgcacaaa agtgcatgac tactggagg acttcccaa gaacagctcg ttaacccgg 1740
ccgcccctc cagacacatg tctccctga gccacatct gccctcagc caccacagc 1800
acatgtgac caogcccacg ccgatgcacc gccatccag cctgtcctt ggaccacac 1860
accctccag catggtcacc gccatgggt agagccctg ttagctcac agggcccca 1920
gcgagagtc ctgcagtc ttctgactg catttttga ggagcagat catgaagct 1980
aaacgcgatg gatataatt ttgaaggca gaaagcaaaa ttatgttgc cactttgcaa 2040
aggagctac tgtgtgtct gtgtccaac cactgaatct ggacccatc tgaataag 2100
ccattctgac tcatatccc taitaacag ggtctctagt gctgtgaaaa aaaaaaatgc 2160
tgaacattg atataactta tattgaaga aatactgtac aatgactta ttgcatctg 2220
gtagctgtaa ggcataagg atgccaagaa gttaaggaa tatgggagaa atagtgtga 2280
aattaagaag aaactaggc tgatattcaa atggacaaac tgcagttt gtttcttc 2340
actggccaca gttgttgat gcattaaaag aaataaaaa agaaaaaag agaaaaaaga 2400
aaaaaagaaa aaagtgtag gcgaatcatt tgtcaaagc tgttggctc tgcaaggaa 2460
ataccagtc gggcaatcag tgtaaccgt caccagttgc cattgaggt ttagagagc 2520

cttttctag gcctacatgc ttgtgaaca agtcctgta attgtgtt gtagtataa 2580
ttcaaagcac caaaataaga aaagatgtag atttattca tcatattata cagaccgaac 2640
tgtagtataa attatttac tgtagtcti aagaactgct ttcttcgtt tgtagtttc 2700
aatatttcc ttctctctca atttcgg 2728

<212> Type : DNA

<211> Length : 2728

SequenceName : GATA-3_3

SequenceDescription :

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : hgd40 bindingsite

<222> LocationFrom : 909

<222> LocationTo : 927

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 57

<222> LocationTo : 57

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 59

<222> LocationTo : 59

Other Information :

CDSJoin : No

Feature

Sequence: GATA-3_3:

<221> FeatureKey : mutation

<222> LocationFrom : 69

<222> LocationTo : 69

Other Information :

CDSJoin : No